

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора Кравченко Алексея Викторовича на диссертационную работу Балыкчиновой Татьяны Владимировны «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений и определяется рядом факторов современной эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции. Несмотря на широкое внедрение антиретровирусной терапии (АРТ), существенная доля пациентов с ВИЧ-инфекцией поздно обращаются за медицинской помощью, что приводит к началу лечения при критически низком уровне CD4+ лимфоцитов, что существенно ухудшает прогноз течения заболевания.

У пациентов с тяжелой иммуносупрессией, в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, нередко не удается достичь целевых показателей иммунного статуса, даже при подавленной репликации вируса на фоне непрерывной АРТ.

В настоящее время во всем мире нет единого мнения о формулировке критериев иммунологической неэффективности АРТ. Патогенетические механизмы, лежащие в основе данного феномена, также изучены недостаточно.

Клиническая практика сталкивается с серьезными ограничениями в вопросах терапевтической коррекции неполного восстановления количества CD4+лимфоцитов. Это обусловлено как ограниченными ресурсами здравоохранения, так и недостаточным количеством доказательств эффективности тех или иных вмешательств.

Исходя из вышесказанного, научное исследование Балыкчиновой Т.В. посвященное изучению и определению предикторов иммунологической неэффективности АРТ, ее прогнозированию и поиску подходов к терапевтической коррекции имеет несомненную научную и практическую значимость.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором применен комплексный подход к изучению проблемы, включающий как ретроспективный, так и проспективный анализ. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на репрезентативной выборке и достоверных статистических данных. Методология исследования построена корректно, использовались современные научные методы исследования.

Достоверность результатов подтверждается использованием современных методов лабораторной диагностики, применением адекватных методов статистической обработки данных (с построением многофакторной прогностической модели, базирующейся на технологии бинарной логистической регрессии, ROC-анализа), соблюдением основных принципов доказательной медицины, успешной апробацией результатов на конференциях (регионального и международного уровня), наличием публикаций основных результатов в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, наличием патента на изобретение.

Научная новизна диссертационной работы

В рамках проведенного исследования впервые для Свердловской области количественно определена доля пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ на фоне полной супрессии репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), которая составила 59,8%.

Обоснована многофакторность иммунологической неэффективности АРТ с учетом следующих показателей: мужской пол, возраст старше 37 лет,

установленный парентеральный инъекционный путь заражения, исходный уровень CD4+ лимфоцитов до начала лечения менее 123 клеток/мкл /10%, абсолютный прирост CD4+ лимфоцитов менее 132 клеток/мкл за первый год непрерывной АРТ, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс более 1,85; наличие сочетанных заболеваний (хронический гепатит С, туберкулез).

В ходе исследования была разработана математическая модель прогнозирования иммунологической неэффективности АРТ с чувствительностью 86,5% и специфичностью 82,3%. В качестве предикторов использовались общедоступные клинико-лабораторные показатели: пол, возраст, путь заражения ВИЧ, исходное количество CD4+ лимфоцитов, и их прирост за первый год терапии.

Выявлено, что коррекция АРТ путем замены ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир, оказывает корригирующее влияние на количество CD4+ лимфоцитов в первые 3 месяца приема при установленной иммунологической неэффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором предложен аргументированный подход в определении случая иммунологической неэффективности АРТ, включающий прирост CD4+ лимфоцитов (менее, чем 50 клеток/мкл в год) и достижение уровня их абсолютных и относительных показателей (350 клеток/мкл и 20% соответственно) в течении диспансерного наблюдения после начала АРТ.

Определение предикторов иммунологической неэффективности АРТ и использование разработанной математической модели для ее прогнозирования способствует индивидуализации диспансерного наблюдения и эффективности медицинской помощи.

Доказанная в ходе исследования эффективность коррекции схемы АРТ путем замены ингибиторов протеазы (ИП) или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) первого поколения на ингибитор интегразы ВИЧ (ИИ) долутегравир позволит получить прирост CD4+

лимфоцитов в первые 3 месяца приема препарата в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+лимфоцитов» по поставленным цели, задачам, и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

Оценка содержания и структуры диссертации

Диссертационная работа Балыкчиновой Татьяны Владимировны имеет классическую структуру, изложена на 155 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, клинико-лабораторной характеристики включенных пациентов, двух глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Иллюстративный материал в виде 33 таблиц и 13 рисунков дополняет сведения, изложенные в тексте. Библиографический указатель включает 178 источников, из них 24 отечественной и 154 зарубежной литературы.

В разделе «Введение» обоснована актуальность исследования, описана степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, доказаны новизна и практическая значимость работы, обозначен личный вклад в выполнении диссертации.

Обзор литературы – это систематизированный аналитический раздел, состоящий из 5-ти подразделов. Данная глава в диссертации освящает спорные и неизученные вопросы феномена иммунологической неэффективности АРТ, дает широкое представление о степени разработанности темы. В обзоре показаны накопленные к настоящему

времени данные о патогенетических аспектах развития неполного иммунологического ответа на терапию, отражено современное представление о его критериях и определении, описаны результаты исследований по возможностям терапевтической коррекции.

Цель диссертационной работы сформулирована четко «Определение прогностически значимых клинико-лабораторных предикторов иммунологической неэффективности АРТ с последующей ее терапевтической коррекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии тяжелого иммунодефицита» и дает полное представление о данном исследовании. Задачи исследования вытекают из поставленной цели и в полной мере отражают суть исследования.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы» подробно описаны общая структура и этапы исследования, критерии включения/исключения. Используемые в диссертации методы исследования адекватны и соответствуют поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые современные методы статистической обработки материала.

Первым этапом диссертационной работы было проспективно-ретроспективное обсервационное исследование, в которое было включено 475 больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл до начала АРТ. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа - пациенты с развившейся иммунологической неэффективностью АРТ (284 чел.) и группа сравнения – пациенты с оптимальным иммунным ответом (191 чел.). Вторым этапом было проспективное открытое рандомизированное исследование с применением параллельных групп для оценки влияния долутегавира на динамику числа CD4+ лимфоцитов. В исследование было отобрано 140 больных, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в основную или в контрольную группу.

В главах с 3 по 5 автором представлены результаты исследования. В Главе 3 представлена общая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией с

низким числом CD4+лимфоцитов перед началом АРТ. В группу «А» был включен 231 больной ВИЧ-инфекцией с исходным количеством CD4+лимфоцитов 0-99 клеток/мкл, в группу «В» - 244 пациента с количеством CD4+лимфоцитов от 100 до 199 клеток/мкл до начала АРТ.

В группах был проведен анализ клинико-лабораторных, эпидемиологических данных пациентов. Автором установлено, что среди пациентов, начавших АРТ при уровне CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, преобладают лица мужского пола (58,3%) и инъекционный путь заражения ВИЧ (57,6%). В подгруппе с более глубокой иммуносупрессией (CD4+лимфоциты - 0-99 клеток/мкл) были выявлены более высокие показатели РНК ВИЧ перед началом АРТ, а также нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индексов; более частая регистрация вторичных заболеваний и хронического гепатита С.

В Главе 4 представлен анализ предикторов иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне тяжелого иммунодефицита. По результатам анализа была разработана математическая формула прогноза иммунологической неэффективности АРТ с высокой степенью чувствительности (86,5%) и специфичности (83,2%), включающая общедоступные предикторы, что обуславливает возможность использования этой модели в клинической практике.

Глава 5 посвящена поиску подходов к терапевтической коррекции иммунологической неэффективности АРТ в общеклинической практике врача-инфекциониста. Автором установлено, что эрадикация вируса ХГС после курса терапии противовирусными препаратами прямого действия не оказала значимого влияния на прирост количества CD4+ лимфоцитов. В тоже время коррекция схемы АРТ путем замены компонентов ИП или ННИОТ первого поколения на ИИ долутегравир способствовала значительному приросту CD4+лимфоцитов у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ в первые 3 месяца после изменения схемы терапии.

В заключении проведено обобщение полученных в ходе выполнения диссертационной работы данных, дана интерпретация результатов, подведены итоги исследования.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам, свидетельствуют о научной новизне исследования и достижении поставленной в работе цели.

Практические рекомендации конкретны, ориентированы на врачей-инфекционистов, специалистов ВИЧ/СПИД-центров, врачей-терапевтов общей медицинской сети, способствуют улучшению оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом.

Апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Был получен патент на изобретение RU 2849242 C1 «Способ прогнозирования риска развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом», заявка № 2025108077 от 31.03.2025.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Наиболее сложной для терапии была группа пациентов с исходным количеством CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (Me- 48 клеток/мкл). Медиана уровня РНК ВИЧ составляла 133403 копии/мл. У 74% пациентов

имели место вторичные заболевания и у 73,6% пациентов данной группы была отмечена иммунологическая неэффективность АРТ.

Вопросы: 1. У какого процента пациентов данной группы в результате АРТ число CD4+лимфоцитов превысило 200 клеток/мкл и была отмечена положительная динамика клинических появлений вторичных заболеваний?

2. Отметили ли Вы какие-либо различия в иммунологическом и клиническом ответе на АРТ при исходных уровнях РНК ВИЧ более или менее 100 000 копий/мл?

3. Какую схему АРТ Вы бы в первую очередь рекомендовали пациентам данной группы?

Заключение

Диссертационная работа Балыкчиновой Татьяны Владимировны на тему: «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное научно-практическое значение – изучение феномена иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой иммуносупрессией, определение ее предикторов и возможностей терапевтической коррекции в общеклинической практике. По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов работа соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.004.03.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора доктор медицинских наук (14.01.09 – инфекционные болезни), профессор

 **Алексей Викторович Кравченко**

« 28 » 05 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора, Кравченко Алексея Викторовича
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора
к.м.н.

Ученый секретарь

 **Татьяна Станиславовна Никитина**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3А

E-mail: crie@psr.ru

Телефон: (495) 672-10-69

Официальный сайт: www.crie.ru

В РКО