

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе

доктор медицинских наук профессор
Е. Ивченко



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации БАЛЫКЧИНОВОЙ Татьяны Владимировны на тему: «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) по настоящее время остаётся одной из острых проблем Российской системы здравоохранения. Медико-социальная и экономическая значимость ВИЧ определяется высоким уровнем поражённости населения на отдельных территориях, вовлечением в эпидемический процесс различных возрастных когорт, начиная с младенческого, снижением качества жизни больных ВИЧ за счёт развития оппортунистических инфекций на фоне тяжёлого иммунодефицитного состояния, и вкладом ВИЧ в показатели общей смертности населения. Современная система оказания медицинской помощи инфицированным ВИЧ нацелена на широкий охват населения скрининговыми исследованиями для раннего выявления ВИЧ, обеспечение этиотропными препаратами для антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющими подавить репликацию вируса при условии высокой

приверженности пациентов к лечению. Как правило, снижение вирусной нагрузки сопровождается существенным приростом количества CD4+ лимфоцитов в крови. Однако, среди ВИЧ-инфицированных пациентов существует когорта лиц, у которых АРТ на фоне снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня так и не приводит к ожидаемому приросту CD4+ лимфоцитов даже до порога, соответствующего состоянию умеренного иммунодефицита (350–499 клеток/мкл), не говоря уже об оптимальных целевых значениях (более 500 клеток/мкл), что свидетельствует о сохранении тяжёлого иммунодефицитного состояния, а, следовательно, и рисков возникновения оппортунистических инфекций. Причины подобной иммунологической неэффективности АРТ недостаточно ясны и мало изучены. В зарубежных и отечественных научных публикациях имеются указания о взаимосвязи иммунологической неэффективности АРТ с низким стартовым уровнем CD4+ лимфоцитов, с влиянием пола, возраста, коморбидной патологии, путей заражения. На сегодняшний день не существует чётких критериев для определения случая иммунологической неэффективности АРТ. Также отсутствуют конкретные рекомендации ведения пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ, включая возможную коррекцию схемы терапии.

Изучение зарубежной и отечественной литературы позволило автору определить необходимость дальнейшего анализа и обобщения факторов риска, их оценки с целью совершенствования прогнозирования неэффективности АРТ. Особую роль играет разработка мероприятий по снижению частоты неэффективного ответа иммунной системы инфицированного ВИЧ при проведении АРТ на основе оценки этого риска. В связи с этим, диссертационная работа Балыкчиновой Татьяны Владимировны на тему: «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов» является актуальной и своевременной.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Балыкчиновой Т.В. «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+лимфоцитов» по результатам проведенного исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (пункты 1, 2, 3, 4).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискателем впервые на модели региона с высокими показателями заболеваемости ВИЧ-инфекцией (Свердловская область) была определена доля пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ на фоне полного подавления репликации ВИЧ среди больных, начавших АРТ с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, которая составила 59,8%. Данная группа требует особого внимания специалистов при диспансерном наблюдении ввиду значительных рисков неблагоприятных исходов заболевания.

В диссертационном исследовании автором впервые обосновано влияние на формирование иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ инфицированных пациентов ряда факторов, таких как: мужской пол, возраст старше 37 лет, парентеральный инъекционный путь заражения, исходный абсолютный уровень CD4+-лимфоцитов перед началом лечения менее 123 клеток/мкл, исходный относительный показатель CD4+-лимфоцитов перед началом лечения менее 10%, абсолютный прирост CD4+-лимфоцитов менее 132 клеток/мкл за первый год непрерывной АРТ, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс более 1,85; наличие туберкулёза в качестве вторичного заболевания при ВИЧ-инфекции.

Автором разработана математическая модель прогнозирования риска развития иммунологической неэффективности АРТ, учитывающая общедоступные клинико-лабораторные показатели, имеющая высокие показатели чувствительности и специфичности.

Показано положительное влияние коррекции схемы АРТ путём замены ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир на динамику CD4+-лимфоцитов в первые 3 месяца приёма у пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные соискателем результаты дополняют знания о факторах, отрицательно влияющих на восстановление численности CD4+-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, начинающих противовирусную терапию в стадии тяжёлого иммунодефицита. Выделенные предикторы иммунологической неэффективности АРТ и предложенная автором математическая модель для прогнозирования её формирования представляют значимый интерес для индивидуального подхода при планировании диспансерного наблюдения и терапевтической тактики и, в конечном счёте, улучшению качества оказания специализированной медицинской помощи.

Автором предложен подход к унифицированию определения случая иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с оценкой количественных показателей прироста CD4+-лимфоцитов, что позволит сделать более объективной, а главное единообразной, оценку эффективности АРТ.

Положительной оценки заслуживает предпринятая попытка соискателем продемонстрировать положительный эффект коррекции схемы АРТ путём замены ингибиторов протеазы или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегравир. Показан прирост CD4+-лимфоцитов в первые 3 месяца приёма в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования соответствуют полученным результатам, имеют большое значение для практического здравоохранения, повышения профессиональных компетенций врачей-инфекционистов.

Внедрение в клиническую практику

и рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования Балыкчиновой Татьяны Владимировны в виде калькулятора по оценке риска развития иммунологической неэффективности АРТ внедрены в клиническую практику ГАУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД».

Новые представления, вытекающие из результатов данной работы, используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полученный патент на изобретение подтверждает практическую значимость исследования и отражает внедрение его в практику.

В будущем результаты диссертационной работы могут быть масштабированы и внедрены в других медицинских организациях в практику врачей-инфекционистов.

Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием достаточного количества наблюдений на обоих этапах диссертационного исследования. Использованы современные лабораторные методы диагностики, лечения и способы статистической обработки результатов, позволившие получить достоверные научные данные, которые легли в основу изложенных положений. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из поставленных задач и полученных результатов. Результаты исследований оценивались с использованием общепринятых методов статистического анализа в соответствии с поставленными задачами.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

По результатам исследования автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включённых в Перечень

рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Ведущая роль в проведении диссертационной работы принадлежит автору: в рамках исследования выполнен литературный обзор для обозначения проблемы; проведён ретроспективный анализ архивной медицинской документации пациентов с ВИЧ инфекцией, состоявших на диспансерном учёте в областном центре СПИД, проведены лечебно-диагностические мероприятия и осуществлено проспективное наблюдение за больными, включёнными в исследование, выполнен основной объём работы при написании всех научных публикаций, связанных с данным диссертационным исследованием. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Структура и содержание работы, её завершенность

Работа Балыкчиновой Татьяны Владимировны структурирована по традиционному типу и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами исследования, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список использованных сокращений и список литературы. Диссертация написана на русском языке и состоит из 155 страниц. Список использованной литературы включает 178 источников цитируемых авторов, в том числе 154 иностранных и 24 отечественных. Содержание работы отражают 33 таблицы и 13 рисунков. Автореферат диссертации полностью отражает результаты исследования, представленные в диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью соответствует требованиям ГОСТ.

Во введении автор охарактеризовал актуальность и дал обоснование для проведения исследования. Цель работы и задачи обозначены чётко, соответствуют теме диссертации.

Первая глава посвящена обзору отечественной и зарубежной литературы и содержит достаточное количество современных данных по

теме исследования. Обзор литературы обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» описан дизайн двух разделов диссертационной работы, критерии отбора больных и формирование сравниваемых когорт в каждом из этапов исследования. Описаны клинический, иммунологический, молекулярно-биологический и статистические методы, использованные при выполнении научной работы.

В Главе 3 описаны результаты собственных исследований. Приведена клиничко-лабораторная характеристика больных с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4+лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. на начало АРТ. Был проведён анализ клиничко-лабораторных и эпидемиологических показателей данной когорты пациентов.

В Главе 4 представлен анализ факторов риска развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжёлой иммуносупрессией. С помощью метода бинарной логистической регрессии автором была разработана математическая формула прогноза иммунологической неэффективности АРТ с высокой степенью чувствительности и специфичности, включающая общедоступные предикторы, что обуславливает высокий потенциал использования этой модели в практике специалистов.

В Главе 5 представлены результаты второго раздела диссертационной работы – рандомизированного контролируемого исследования с применением параллельных групп по оценке влияния долутегавира в схеме лечения на динамику количества CD4+-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией с установленной иммунологической неэффективностью АРТ.

Глава «Заключение» содержит обобщение данных, полученных в ходе исследования. В ней представлена интерпретация полученных результатов и подведены основные итоги научной работы.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведённого исследования, отвечают и соответствуют поставленным задачам.

Замечания к работе

При анализе диссертации и автореферата принципиальных замечаний по методологии и организации исследования, по оформлению диссертации и автореферата, по выводам и рекомендациям не возникло. Имеются немногочисленные орфографические и пунктуационные ошибки.

В порядке научной дискуссии предлагаем соискателю ответить на следующие вопросы:

1. Во второй задаче Вы определили сроки оценки повышения уровня CD4+-лимфоцитов до 350 клеток/мкл в течение трёх лет непрерывной этиотропной терапии. Поясните пожалуйста, в связи с чем был выделен именно такой период оценки?

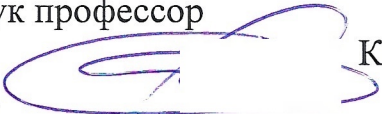
2. Были представлены данные об эффективности замены ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на ингибитор интегразы долутегавир в виде прироста CD4+-лимфоцитов в основной группе в первые 3 месяца. Возможно ли экстраполировать полученные Вами результаты на другие препараты из группы ингибиторов интегразы, или выявленный эффект следует рассматривать как препарат-специфический?

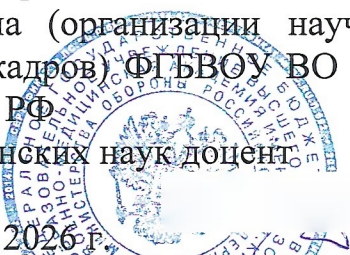
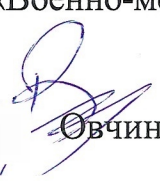
Заключение

Диссертация Балыкчиновой Татьяны Владимировны на тему «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Сабитова Алебая Усмановича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором представлено решение актуальной научно-практической задачи по определению факторов риска, снижающих эффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов и уменьшению их негативного влияния. По актуальности, научной новизне, обоснованности выводов, рекомендаций и практической значимости

диссертационное исследование Балыкчиновой Татьяны Владимировны полностью соответствует требованиям п.9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Балыкчиновой Татьяны Владимировны обсуждён и утверждён на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 10 от 22 мая 2026 года).

Начальник кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор
 Козлов Константин Вадимович
25 05 2026 г.

Подпись профессора Козлова Константина Вадимовича заверяю:
начальник отдела (организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
кандидат медицинских наук доцент

 Овчинников Дмитрий Валерьевич
25. 5. 2026 2026 г.

федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж.
Телефон +7 (812) 667-71-18
E-mail: vmeda-nio@mil.ru