

УТВЕРЖДАЮ

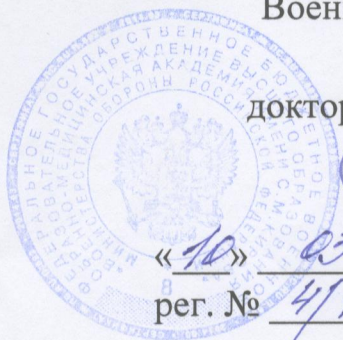
Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



«10» 03 2022 г.
рег. № 4/16/204

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гордон Евгении Олеговны «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационная работа Гордон Евгении Олеговны «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией» посвящена актуальной проблеме – ВИЧ-инфекции и нежелательным явлениям на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) у детей в Российской Федерации (РФ). Известно, что ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем здравоохранения: с начала эпидемии 76 миллионов человек были инфицированы ВИЧ и на сегодняшний день этот вирус унес почти 33 миллиона человеческих жизней, а с вовлечением в эпидемиологический процесс все большего количества женщин, увеличивается и число детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей.

На сегодняшний день все имеющиеся клинические рекомендации говорят о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. При этом с одной стороны, повышается как продолжительность, так и качество жизни людей, живущих с ВИЧ, а с другой – появляются нежелательные явления, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей, когда они станут взрослыми.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что осложнения, возникающие при АРВТ у взрослых ВИЧ-положительных пациентов, в дальнейшем увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, но при этом атеросклероз, который лежит в основе

большинства сердечно-сосудистых заболеваний, начинает формироваться уже в детском и подростковом возрасте.

Исследования нежелательных явлений у ВИЧ-положительных детей, получающих АРВТ, проводились и ранее, однако объем выборок был недостаточен, а в РФ такие работы единичны.

Кроме того, на сегодняшний день, отсутствуют четкие нормативные показатели липидного обмена у детей. Становится важным усовершенствование алгоритма диспансерного наблюдения и лечения детей с ВИЧ-инфекцией на фоне развития нежелательных явлений, связанных с АРВТ. Все вышесказанное подтверждает актуальность данной работы для практического здравоохранения.

Рецензируемая работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследования выполнялись на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Ястребовой Елены Борисовны.

Цели и задачи, сформулированные в диссертации, носят комплексный и взаимосвязанный характер, полностью соответствуют области научной специальности 3.1.22 – инфекционные болезни. Название диссертации в общем соответствует содержанию работы, сформулированным целям и задачам, однако звучит слишком общо, глобально и не отражает акцентов, сделанных на метаболических нарушениях при АРВТ у детей. Научные положения диссертации, а также сделанные на их основе выводы и рекомендации автором достаточно обоснованы.

Для статистической обработки применимы современные валидные методы исследования, адекватные поставленной задаче. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы, логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов. В целом работа имеет весьма высокое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Личный вклад автора в исследование включает в себя разработку дизайна исследования, участие в анализе медицинской документации и лечебно-диагностическом процессе, сборе материалов по всем разделам исследования, статистическую обработку и обобщение результатов, внедрение результатов в практику, формулирование основных положений, оформление диссертации и освещение материалов в научной печати и на

различных форумах.

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

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором впервые выполнен комплексный клинико-лабораторный анализ нежелательных явлений с углубленным изучением метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от схемы АРВТ, при этом впервые при поиске и анализе нежелательных явлений применялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов головы и шеи.

Автором продемонстрирована взаимосвязь между метаболическими нарушениями и получаемой АРВТ и впервые показано влияние в детском возрасте как АРВТ, так и прямого действия цитотоксического действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов.

Установлено, что в современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции основными причинами передачи вируса от матери к ребенку являются грудное вскармливание детей при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности (26,7%), отсутствие пренатального наблюдения (21,1%), низкая приверженность к АРВТ (20,0%), а среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим показаниям, наибольшую долю составляют дети первого года жизни (64,2%).

В исследовании показано, что наиболее частыми причинами смены схемы АРВТ у детей были нежелательные явления (28,4%), среди которых наибольшую долю составили дислипидемия (25,8%), гепатотоксичность (22,0%), липодистрофия (19,2%), гематологические нарушения (15,4%), что обусловлено выбором препаратов в схеме АРВТ, а также вирусологическая неэффективность и оптимизация схемы АРВТ.

Автором обнаружено, что у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих схему АРВТ на основе ингибиторов протеазы (ИП), отмечались более высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций по сравнению с детьми, получающими схему АРВТ на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и детьми не получающими лечение ($p < 0,001$). Индекс атерогенности среди детей, получающих ИП, оказался достоверно выше по сравнению с детьми, получающими схему на основе ННИОТ ($p < 0,001$), в то же время, среди ВИЧ-инфицированных детей без АРВТ индекс атерогенности превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение независимо от схемы АРВТ ($p < 0,001$).

Кроме того, установлен важный для практики факт: при позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интимы-медиа сосудов, что может свидетельствовать о вазопротективном эффекте терапии, а также не выявлено различия при определении индекса

инсулинорезистентности НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Практическая реализация выводов диссертационного исследования заключается в разработке алгоритма проведения АРВТ у детей с учетом возраста, наличия метаболических нарушений (дислипидемий), приверженности к АРВТ, что позволяет обеспечить эффективность, безопасность и удобство схемы лечения, а также улучшает приверженность, снижает риски прогрессирования и осложнений ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования внедрены в работу государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» города Екатеринбурга. Материалы исследования включены в программу дополнительного медицинского образования на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова. В дальнейшем вполне обосновано использование результатов данного исследования в практической работе других медицинских учреждений, в учебном процессе на кафедрах повышения квалификации врачей разных специальностей и в высших учебных заведениях медицинского профиля.

Структура и содержание работы.

Представленная диссертационная работа Гордон Евгении Олеговны «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией» написана в традиционном стиле, материал изложен на 155 страницах компьютерного текста на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 37 таблиц и 13 рисунков. Список цитируемой литературы включает 182 источника, из них 49 отечественный и 133 зарубежных.

Результаты, полученные при выполнении данной работы, широко представлены в открытой научной печати. По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат в полной мере отражает содержание работы, его структура полностью соответствует основным положениям диссертации, дает полное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде необходимую

информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы.

Диссертация и автореферат написаны литературным языком, оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями. В тексте диссертации и автореферата встречаются стилистические, лексические неточности, иногда приводящие к затруднению понимания сути написанного.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные положения диссертационной работы рекомендуется широко применять в специализированных учреждениях по профилактике и борьбе со СПИД («Центрах СПИД») субъектов РФ, а также в учебно-педагогической деятельности высших учебных заведений последипломного образования. Основные положения диссертационного исследования уже используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института имени И.П. Павлова.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет. Имеющиеся стилистические и лексические неточности в тексте диссертации не снижают ее значимость и общее положительное впечатление о работе.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В процессе рецензирования к автору возникли следующие вопросы:

1. Вами в исследовании убедительно показано, что нахождение женщины в «серонегативном окне» во время беременности – одна из основных причин передачи ВИЧ от матери к ребенку. Какие меры Вы считаете необходимым применять для снижения актуальности данной причины? Считаете ли Вы эффективной программу обследования половых партнеров беременных женщин, вводимую в РФ в последние годы?

2. Ваше исследование построено на изучении нежелательных явлений на фоне АРВТ ингибиторами протеазы первого поколения и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Насколько будет актуальна, по Вашему мнению проблема метаболических нарушений, когда уже через несколько лет мы сможем лечить детей ралтегравиром с рождения, а далее переходить на дарунавир и долутегравир?

3. Отмечали ли Вы в исследовании клинические проявления метаболического синдрома у детей на фоне АРВТ? Если да, то что это были за проявления и была ли достоверность различий в разных группах (подгруппах)?

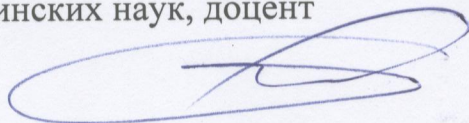
Заключение.

Диссертация Гордон Евгении Олеговны, на тему «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации тактики лечения детей с ВИЧ-инфекцией, способствующая повышению эффективности и безопасности терапии, что имеет важное значение для инфектологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 8 от 21.02.2022 года.

Профессор кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)
доктор медицинских наук, доцент



Козлов Константин Вадимович