

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора Воронина Евгения Евгеньевича на диссертацию Гордон Евгении Олеговны на тему: «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.050.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертации. Одна из особенностей эпидемии ВИЧ в Российской Федерации – это феминизация эпидемии, что характеризуется продолжающимся ростом числа ВИЧ-инфицированных женщин, большинство из которых находятся в детородном возрасте, и, соответственно, увеличением количества детей, имеющих риск перинатального инфицирования ВИЧ. В то же время, применение антиретровирусной терапии перевело ВИЧ-инфекцию в ряд хронических заболеваний, с повышением как продолжительности, так и качества жизни людей, живущих с ВИЧ. При этом пожизненный прием антиретровирусных препаратов сопровождается появлением нежелательных явлений, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе, что описано во взрослой когорте пациентов. Схожие данные о влиянии длительного приема антиретровирусной терапии среди детей в современной литературе представлены недостаточно, при этом атеросклеротические изменения, лежащие в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, начинают формироваться уже в детском возрасте.

Увеличение количества ВИЧ-инфицированных детей, в первую очередь с длительным опытом приема антиретровирусной терапии, и недостаточная изученность ее долгосрочного влияния на риск сердечно-сосудистой и церебральной патологии во взрослом возрасте, а также отсутствие единых подходов к ведению таких пациентов, делают безусловно актуальной тему диссертационной работы Е.О. Гордон на примере такого высокопораженного региона Российской Федерации, как Свердловская область.

В качестве **цели** исследования автор определила разработку оптимизации комплексной лекарственной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией на основании анализа течения ВИЧ-инфекции, оценки нежелательных явлений, в особенности метаболических нарушений, на фоне антиретровирусной терапии.

Задачи исследования соответствуют его цели, сформулированы грамотно и четко.

Научная новизна исследования заключается в комплексном клинико-лабораторном анализе нежелательных явлений, в особенности дислипидемий, у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от схемы АРТ с применением таких инструментальных методов исследования, как УЗДГ сосудов головы и шеи.

Автором установлена взаимосвязь между метаболическими нарушениями и получаемой антиретровирусной терапией, а также впервые продемонстрировано влияние в детском возрасте как непосредственно антиретровирусной терапии, так и прямого воздействия ВИЧ на повреждение интимы сосудов, что свидетельствует о вазопротективном эффекте терапии при своевременном начале лечения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации и репрезентативным

объемом каждой выборки. Основная группа исследования включала 435 детей, из них 235 детей с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, 108 детей с ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии и 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена. Дополнительно были выделены подгруппы для изучения метаболических нарушений у детей, при условии начала лечения на первом год жизни, а также для изучения толщины комплекса интима-медиа и возможной инсулинорезистентности, определяемой посредством расчета индекса НОМА-IR, в зависимости от получаемых антиретровирусных препаратов.

Обоснованность полученных результатов подтверждает использование методов исследования, адекватных поставленным задачам, а обработка данных с применением методов параметрической и непараметрической статистики с представлением фактического материала в информативных таблицах и рисунках.

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и основаны на представленном в диссертации материале.

Научно-практическая ценность диссертации. Установлены особенности эпидемии ВИЧ-инфекции среди детей на примере высокопораженного субъекта РФ как Свердловская область путем анализа 779 случаев перинатального инфицирования ВИЧ за 12 лет, который будет полезен для последующей разработки мер по их устранению и достижения элиминации вертикальной передачи ВИЧ в РФ.

Автором разработан и предложен алгоритм по переключению лечения и, при необходимости, диагностики при появлении дислипидемий на фоне проведения антиретровирусной терапии, что позволит обеспечить эффективность, безопасность и удобство схемы лечения для повышения приверженности и снижения рисков отдаленных последствий антиретровирусной терапии среди детей.

Общая структура работы. Представленная диссертационная работа 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, 13 рисунков. Список цитируемой литературы включает 182 источника, из них 49 отечественной и 133 зарубежной литературы.

Во «введении» автор убедительно показывает актуальность изучаемой темы, формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость. Название работы соответствует поставленной цели исследования. Цели и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

Первая глава диссертационной работы является обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно описана эпидемическая ситуация по ВИЧ в мире и Российской Федерации, успехи на пути к элиминации вертикальной передачи ВИЧ-инфекции, классификация нежелательных явлений на фоне приема антиретровирусных препаратов. Содержание обзора свидетельствует о хорошем знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается цитированием большого количества статей, опубликованных в течение последних 5-10 лет.

Во второй главе («Материалы и методы исследования») автором подробно описана общая характеристика пациентов основных групп и подгрупп, критерии включения и исключения исследование при формировании групп наблюдения, общий дизайн исследования. Подробно описаны клинические, лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах.

В 3 главе автор дает подробную эпидемиологическую и клинико-лабораторную характеристику детям с ВИЧ-инфекцией, проводит детальный анализ причин инфицирования детей ВИЧ с 2008 по 2019 годы, определяя ведущие из них: пребывание женщины в «серонегативном окне» и грудное вскармливание в этот период - 26,7%, отсутствие полноценного пренатального наблюдения ВИЧ-инфицированной беременной женщины - 21,2%, низкая приверженность к лечению - 20%.

Особое внимание уделяет детям, выявленным по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям: за весь период наблюдения по клиническим, эпидемиологическим и другим показаниям в Свердловской области выявлено 266 детей – 22,5%.

Установлено, что среди детей с ВИЧ-инфекцией, выявленных по клиническим показаниям, таким как тяжелые, затяжные или повторные пневмонии, тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, наибольшую долю составляют дети первого года жизни.

В 4 главе изложены данные о динамике эффективности антиретровирусной терапии у детей за 10-летний период. Проанализированы основные причины смен лечения. Установлено, что в большинстве случаев схему антиретровирусной терапии меняли по причине нежелательных явлений (28,4%), среди которых наиболее часто встречалась дислипидемия, что определяет выбор препаратов в схеме лечения.

Результаты исследования подробно обсуждены в главе 5 «Метаболические нарушения и риск сердечно-сосудистых заболеваний». Эта глава заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных фактов.

Выявлено, что у детей, получающих схему антиретровирусной терапии на основе ИП, отмечаются более высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций по сравнению с детьми, получающими схемы на основе ННИОТ и не получающими лечение ($p < 0,001$), а также индекс атерогенности

среди детей, получающих ИП, оказался достоверно выше по сравнению детьми, получающими схемы на основе ННИОТ ($p < 0,001$), в тоже время, среди ВИЧ-инфицированных детей, не получающих лечение, индекс атерогенности превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение независимо от схемы АРТ ($p < 0,001$). Кроме того, при позднем начале антиретровирусной терапии отмечаются изменения комплекса интимы-медиа сосудов, в результате чего был сделан вывод о вазопротективном эффекте терапии.

Отмечено, что из дислипидемий у пациентов с ВИЧ-инфекцией первых двух лет жизни, получающих ИП, по сравнению со здоровыми детьми чаще наблюдаются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Не выявлено разницы при определении индекса НОМА-IR между детьми, длительно получающими лечение как на основе ИП, так и на основе ННИОТ.

В данной главе автором предложен алгоритм оптимизации антиретровирусной терапии у детей с учетом возраста, наличия метаболических нарушений и приверженности к лечению.

Материал изложен четко и последовательно, хорошо иллюстрирован и, что важно, отдельные параграфы внутри глав завершаются лаконичными обобщениями.

В заключении автор подводит итог, проделанной работе и анализирует полученные данные.

Диссертационная работа содержит 7 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации, данные автором, актуальны и могут быть использованы в практической деятельности для повышения качества оказания медицинской помощи детям, живущим с ВИЧ.

По результатам исследования опубликовано 10 печатных 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 полностью соответствует содержанию диссертационной работы. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания и вопросы к работе. Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, есть несколько вопросов:

1. В положениях, выносимых на защиту, и выводах на первом месте указано, что основной причиной передачи ВИЧ от матери ребенку являются грудное вскармливание детей, при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности. Чем обусловлена приоритетность данного утверждения?
2. Какие последствия для жизни детей можно прогнозировать в связи с выявленными в ходе проведенного Вами исследования метаболическими нарушениями в различном возрасте?

Заключение.

Диссертационная работа Гордон Евгении Олеговны на тему: «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Ястребовой Елены Борисовны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации тактики лечения ВИЧ-инфекции у детей на фоне развития метаболических нарушений, связанных с антиретровирусной терапией, для снижения рисков ранних сердечно-сосудистых и церебральных заболеваний во взрослом возрасте, имеющее важное значение для инфектологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения

«О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Гордон Евгения Олеговна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни.

Официальный оппонент

Главный врач
Федерального казенного учреждения
«Республиканская клиническая инфекционная больница»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

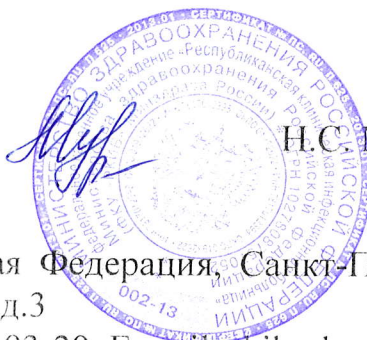
Главный внештатный детский специалист
по ВИЧ-инфекции Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Евгений Евгеньевич Воронин

«29» марта 2022г.

Подпись главного врача ФКУ «РКИБ» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Воронина Евгения Евгеньевича заверяю.

Старший инспектор отдела кадров
ФКУ «РКИБ» Минздрава России



Н.С. Мурачева

Адрес организации: 196645, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д.3
Телефон: (812)464-93-29, факс (812)464-93-29. E-mail: rkibsekretar@yandex.ru