

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Тимченко Владимира Николаевича на диссертацию Гордон Евгении Олеговны на тему: «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы Гордон Е.О. обусловлена тем, что ВИЧ-инфекция сегодня остается одной из важных проблем глобального здравоохранения, в том числе среди детей и подростков. В настоящее время, с учетом риска прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей, особенно у детей с перинатальным путем инфицирования, а также риск развития вторичных заболеваний (даже при нормальных показателях CD4-лимфоцитах), необходимо лечить всех детей с ВИЧ-инфекцией сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции. В тоже время, с применением антиретровирусной терапии, появляются нежелательные явления, которые могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей во взрослом возрасте, на фоне атеросклеротических изменений, которые могут формироваться уже в детском возрасте.

Автор ставит очень важный вопрос оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей в отсутствии нормативных показателей не только по липидному профилю у детей на территории Российской Федерации, но и по нормативным показателям толщины комплекса интима-медиа, который используется как неинвазивный метод изучения стенки сонной артерии, в том числе и у детей, являясь маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и отражает местные изменения на сонных артериях.

В связи с этим, диссертационная работа Е.О. Гордон на примере высокопораженного региона Российской Федерации как Свердловская область является актуальной и имеет существенное значение для практической медицины.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста на русском языке, традиционно из введения, обзора литературы, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Материал иллюстрирован 37 таблицами, 13

рисунками. Список цитируемой литературы включает 182 источника, из них 49 отечественных и 133 иностранных публикаций.

Во введении четко сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическую значимость работы.

Первая глава состоит из трех разделов, с анализом отечественной и зарубежной литературы, отражающим современные представления об эпидемиологии ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации, особенностях антиретровирусной терапии на современном этапе, состоянии изученности нежелательных явлений у детей, возникающих на фоне лечения ВИЧ-инфекции. Обзор написан последовательно, литературным языком.

Во второй главе представлено распределение пациентов на группы и подгруппы, в зависимости от исследуемого вопроса, с детальной их характеристикой и описанием применяемых методов обследования пациента.

С целью изучения эффективности и причин смены лечения у детей проведен ретроспективный анализ 948 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию с 2001 по 2019 годы. Для изучения влияния антиретровирусной терапии на липидный профиль 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и схемы лечения. Дополнительно, помимо стандартных обследований у детей, получающих антиретровирусную терапию, исследовали индекс НОМА-IR и толщину комплекса интима-медиа с применением УЗДГ сосудов головы и шеи.

Описаны используемые методы статистической обработки данных, которые были адекватны целям и задачам исследования.

В главах 3, 4, 5 представлены результаты собственных исследований.

В 3 главе подробно отражены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности у детей с ВИЧ-инфекцией с детальным анализом основных причин вертикальной передачи ВИЧ. Эти данные могут служить основой для дальнейшей разработки мероприятий с целью элиминации вертикального пути передачи ВИЧ.

Отдельного внимания заслуживает анализ причин смерти детей с ВИЧ-инфекцией за весь период эпидемии ВИЧ в Свердловской области: за все годы наблюдения умерли 42 ВИЧ-инфицированных ребенка, из них по причине ВИЧ-инфекции 26 детей (61,9%).

В 4 главе был проанализирован длительный период приема антиретровирусной терапии у детей с анализом охвата лечением, его эффективностью и встречающимися нежелательными явлениями.

Автор выявил, что 11,2% получают вторую и более линию антиретровирусной терапии и сделал вывод, что определение линии антиретровирусной терапии может быть относительным показателем распространения резистентных штаммов ВИЧ среди детей.

В 5 главе автор подробно описывает результаты исследования липидного профиля у детей в зависимости от наличия антиретровирусной терапии и состава схемы лечения.

Показано, что у ВИЧ-инфицированных детей первых двух лет жизни, получающих лечение на основе ингибиторов протеаз, чаще наблюдаются гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия в сравнении со здоровыми детьми.

Представлены результаты, показывающие более высокие показатели общего холестерина и атерогенных фракций у детей, которые получают ИП. Одновременно продемонстрирован и вазопротективный эффект антиретровирусной терапии: среди ВИЧ-инфицированных детей, не получающих лечение, индекс атерогенности превысил аналогичный показатель у детей, получающих лечение независимо от схемы антиретровирусной терапии, а позднее начало лечения сопровождается увеличением толщины комплекса интимы-медиа сосудов.

Предложенный алгоритм позволяет оптимизировать комплексную лекарственную терапию у детей с ВИЧ-инфекцией на фоне развития дислипидемии.

В заключении автор резюмирует итог по всем главам диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации сформулированы лаконично, полностью отражают суть проделанной работы и соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Проведенный анализ диссертационной работы показывает высокую степень обоснованности и новизны научных положений, а также выводов и практических рекомендаций, которые сформулированы в диссертации. Научные данные, представленные в диссертации, обосновываются на адекватном дизайне исследования, использовании современных методов клинико-лабораторной и инструментальной диагностики.

Автором была составлена комплексная программа исследования. В исследование нежелательных явлений включены 435 детей, из них 235 детей с ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию и 108 детей с ВИЧ-

инфекцией без антиретровирусной терапии, а также 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ.

Статистический анализ полученных результатов анализировался с применением программы Statistica 10. Значимость различия средних оценивалась с помощью t – теста. Критический уровень значимости ($p_{кр}$) во всех сравнениях был выбран до начала исследования и равнялся 0,05. Если число групп было больше 2, то применялась поправка Бонферрони, то есть в каждом сравнении критический уровень значимости уменьшался по формуле: $p_{кр}=0,05/k$, где k – число попарных сравнений. Репрезентативный объем исследований, современные методы статистического анализа определяют достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна не вызывает сомнения и обусловлена использованием комплекса современных методов исследования.

Автором установлено, что в современных условиях эпидемии ВИЧ-инфекции основными причинами вертикальной передачи ВИЧ являются грудное вскармливание детей при наличии «серонегативного окна» у женщин в период беременности (26,7%), отсутствие пренатального наблюдения (21,1%), низкая приверженность к лечению (20,0%). Отмечено, что наиболее частыми причинами смены схемы антиретровирусной терапии у детей стали нежелательные явления, среди которых наибольшую долю составили дислипидемии (25,8%).

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

Продемонстрирована связь между метаболическими нарушениями и получаемой антиретровирусной терапией и впервые показано влияние у детей как антиретровирусной терапии, так и прямого действия ВИЧ на повреждение интимы сосудов.

Автором получены данные о вазопротективном эффекте антиретровирусной терапии, что говорит о необходимости лечения всех ВИЧ-инфицированных детей для последующего снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику.

Практическая реализация результатов диссертационного исследования заключается в разработке алгоритма оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией на фоне развития дислипидемии, ассоциированной с

антиретровирусной терапией, который адаптирован к практической деятельности начиная с врача-инфекциониста на уровне КИЗа.

Основные положения исследования внедрены в практику работы 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 института имени И.П. Павлова.

По результатам исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Основные результаты исследования и основные положения работы были доложены на 6 научно-практических конференциях в 2017–2021 гг. российского и международного уровней.

Автореферат составлен в традиционной форме и полностью соответствует содержанию диссертации.

Содержание диссертации полностью соответствует научной специальности: 3.1.22 – инфекционные болезни.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Каковы причины позднего выявления ВИЧ-инфекции у детей по клиническим и эпидемиологическим показаниям?
2. Какие оппортунистические инфекции и вторичные заболевания преобладали у детей в Вашем исследовании на стадии вторичных проявлений?

Заключение

Таким образом, все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Гордон Евгении Олеговны на тему: «Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленная к защите по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Ястребовой Елены Борисовны, является научно-квалификационным исследованием, имеющим важное значение для инфектологии, в которой, на основании проведенных автором исследований, решена актуальная научная задача по оптимизации комплексной лекарственной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией на развития такого нежелательного явления антиретровирусной терапии как дислипидемии.

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.

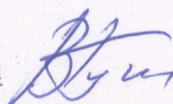
Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор
заведующему кафедрой инфекционных
заболеваний у детей имени профессора
М.Г. Данилевича Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7(812) 295-25-55

timchenko220853@yandex.ru



Тимченко Владимир Николаевич

«__» марта 2022г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Адрес организации: 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул.
Литовская, 2

Телефон: 8 (812) 542-93-57

Сайт: <http://gpmu.ru>

E-mail: spb@gpmu.org

Проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор Насыров Руслан Абдуллаевич

