

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Каминского Григория Дмитриевича на диссертацию Капустина Дмитрия Вячеславовича «ВИЧ-инфекция в Новосибирской области: клинические аспекты, молекулярно-генетические особенности и совершенствование медицинской помощи», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертации

По данным ВОЗ, ВИЧ-инфекция, которая к настоящему времени в мире унесла почти 33 миллиона человеческих жизней, по-прежнему, является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Пандемия ВИЧ-инфекции продолжается уже более 40 лет. Благодаря расширению доступа к эффективным средствам диагностики, лечения и профилактики, в том числе в отношении оппортунистических инфекций, ВИЧ-инфекция перешла в категорию поддающихся терапии хронических заболеваний, что позволяет ВИЧ-инфицированным прожить долгую и здоровую жизнь.

Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в зависимости от региона имеет свои особенности. Ситуация с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области, не смотря на все успехи, в течение последних десятилетий остается напряженной, для нее характерны высокие уровни заболеваемости и пораженности населения. В последние годы происходит смещение путей передачи в пользу полового, который стал преобладающим, что способствует распространению инфекции в различных социальных группах, выходу ее из традиционных групп риска.

У части пациентов заболевание выявляется в поздней стадии, что приводит к низкой эффективности назначаемой антиретровирусной терапии (АРТ) и большой доле летальных исходов. Это определяет необходимость дальнейшего расширения обследования на ВИЧ-инфекцию по клиническим

показаниям в различных лечебно-профилактических учреждениях: как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

Расширение охвата пациентов высокоэффективной антиретровирусной терапией способствует существенному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, однако все еще продолжают регистрироваться случаи тяжелого течения вторичных заболеваний, в том числе с поражением центральной нервной системы. Высокий уровень инвалидизации и летальности, которыми характеризуется данная группа заболеваний, определяют важность ранней диагностики и своевременного начатого лечения.

Туберкулез остается одной из ведущих причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. Важным и эффективным способом профилактики развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является проведение химиопрофилактики, однако научных данных об эффективности используемых режимов имеется недостаточно.

У больных ВИЧ-инфекцией изменяется течение многих не оппортунистических инфекционных заболеваний. Научный и практический интерес представляет ко-инфекция ВИЧ + SARS-CoV2. Характерным осложнением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности. Имеются различные данные зарубежных исследователей об особенностях течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, которые требуют дальнейшего изучения. В ряде публикаций указано, что на фоне иммунодефицита риск развития ОРДС ниже, чем у иммуно-некомпрометированных пациентов, но присоединение бактериальных и грибковых инфекций на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности.

С учетом известной высокой изменчивости ВИЧ, влияющей на течение ВИЧ-инфекции и эффективность терапии, интерес представляет также

изучение распространенности мутаций и рекомбинаций вируса в различных регионах РФ.

Антиретровирусная терапия (АРТ) больных ВИЧ-инфекцией важна как с клинической, так и с эпидемиологической точки зрения. Для расширения охвата лечением больных ВИЧ-инфекцией требуются дополнительные усилия. Помимо ранней верификации диагноза, являющейся важнейшей составляющей в комплексной медицинской помощи больным, живущим с ВИЧ, важным является своевременный правильный выбор эффективной АРТ. Эффективность АРТ в мире варьирует в разных странах от 30 до 95%. Одной из причин низкой эффективности лечения является нарушения приверженности и плохая переносимость некоторых антиретровирусных препаратов. Прерывание или нерегулярный прием антиретровирусных препаратов способствует не только снижению эффективности лечения, но и существенному риску формирования лекарственной устойчивости ВИЧ-1. В настоящее время происходит пересмотр подходов к лечению больных ВИЧ-инфекцией, появляется опыт включения препаратов с высоким барьером к резистентности и минимальным риском нежелательных явлений в предпочтительные схемы терапии. Важной задачей при этом является увеличение приверженности пациентов к АРТ за счет уменьшения побочных эффектов препаратов.

Высокая изменчивость ВИЧ-1 способствует формированию лекарственной устойчивости к многим антиретровирусным препаратам, что в дальнейшем приводит к снижению эффективности лечения и прогрессированию заболевания. Учитывая особенности эпидемиологического процесса, важный интерес представляет изучение распространенности мутаций и рекомбинаций циркулирующих в различных регионах РФ вариантов ВИЧ-1. Некоторые исследователи отмечают более агрессивное течение ВИЧ-инфекции, характерное для определенных субтипов вируса. Оценка субтип-специфических различий в течении заболевания, вызванного

разными генетическими вариантами ВИЧ-1, а также потеря неэффективности АРТ с учетом резистентности за счет различной способности к формированию мутаций ВИЧ является инновационным исследовательским подходом.

Это в целом определяет актуальность проведенного Д.В. Капустиным научного исследования, целью которого явилось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области, распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению, а также анализ эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Анализ научной литературы позволили диссертанту получить представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель и задачи исследования. Методологическую основу диссертационной работы составило применение методов научного поиска с использованием систематизированного подхода на основании методов доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленной целью и задачами.

Для изучения клинических и молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-инфекции, распространённости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и анализа эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией автор поставил перед собой несколько комплексных задач: 1) Проанализировать порядок организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией. Провести анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новосибирской области; 2) Определить структуру и характер поражения центральной нервной системы (ЦНС) у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией; 3) Оценить эффективность режима

химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, применяемого в Новосибирской области; 4) Выявить особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита и при их сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями; 5) Проанализировать распространённость приобретенной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии на фоне применения схем с различным генетическим барьером к лекарственной устойчивости; 6) Определить факторы, влияющие на приверженность к антиретровирусной терапии у больных с вирусологической неудачей и влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к препаратам первой линии; 7) Оценить уровень распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией; 8) Изучить молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1 в образцах плазмы крови пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области; 9) Оценить эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области в 2019–2022 гг. Задачи исследования охватывают весь круг вопросов изученной проблемы.

Диссертационная работа Капустина Д.В. представляет собой законченный научно-исследовательский труд. Обоснованность научных положений и выводов доказывается большим объемом исследований, адекватностью методологических подходов, а также использованием современных методов статистического анализа.

Работа выполнена на большом клиническом материале. В исследование включено 1253 больных по разным направлениям исследований. Всем пациентам проведено комплексное обследование в соответствии с поставленными задачами.

Статистический анализ полученных результатов проводился в соответствии с принципами доказательной медицины.

Результаты клинико-лабораторных исследований, полученных в работе, позволили автору сформулировать практические рекомендации. Для практического здравоохранения наиболее актуальными из которых являются: важность своевременного обследования на резистентность ВИЧ-1 больных с вирусологической неудачей на фоне антиретровирусной терапии, а также внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов из группы риска по нарушению приверженности; оценка степени риска нарушения приверженности в зависимости от социальных и других факторов. Пациентам с прогнозируемым низким уровнем приверженности необходимо назначать схемы антиретровирусной терапии с включением в них препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и минимальным риском нежелательных явлений: такие, как ингибитор интегразы – долутегравир; ингибитор протеазы – дарунавир; ННИОТ – этравирин и доравирин; рекомендации по проведению химиопрофилактики туберкулеза комбинацией изониазида с пиразинамидом всем пациентам с впервые установленным диагнозом; всем пациентам с ВИЧ-инфекцией с симптомами поражения ЦНС рекомендовано выполнение нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) в кратчайшие сроки с момента госпитализации.

Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов исследования, сформулированы корректно, логично и соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой статистической значимости результатов работы и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Результаты, полученные в ходе исследования, внедрены в лечебный процесс инфекционной больницы г. Новосибирска (Центра по профилактике и борьбе со СПИД и стационара); региональные Центры по профилактике и борьбе со СПИД Алтайского края, Кемеровской и Томской областей. Применяются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, используются в лекциях и практических занятиях у студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость диссертационного исследования Капустина Д.В.

Научная новизна и практическая значимость работы

Диссертационная работа Капустина Д.В. является современным отечественным исследованием, в котором впервые, помимо клинических, и рутинных лабораторных методов, широко применены молекулярно-генетические исследования для определения мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам и генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области.

Впервые охарактеризованы отдельные оппортунистические заболевания ЦНС у ВИЧ-инфицированных в когорте пациентов Новосибирской области. В структуре поражений ЦНС установлено преобладание туберкулеза и токсоплазмоза головного мозга.

Впервые в Новосибирской области оценена эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза (изониазид в комбинации с пиразинамидом) у больных ВИЧ-инфекцией. Его использование снижало риск развития туберкулеза по сравнению с пациентами, не получавшими химиопрофилактику.

Выявлены особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе при комбинированном поражении легких SARS-CoV-2 и вторичными инфекционными агентами. У больных ВИЧ-инфекцией с

умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладала легкая форма COVID-19 и выявлялась чаще, чем у лиц без иммунной недостаточности. При тяжелом иммунодефиците за счет присоединения вторичных инфекционных агентов (цитомегаловирусы или пневмоцисты) развивалось комбинированное с COVID-19 поражение легких, что приводило к прогрессированию дыхательной недостаточности и смерти больных.

Впервые в Новосибирской области получены данные о распространённости приобретенной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии у больных ВИЧ-инфекцией, оценен генетический барьер к лекарственной устойчивости различных схем терапии. Резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 54,6 % лиц с вирусологической неудачей АРТ. Чаще других регистрировалось сочетание мутаций к препаратам из группы нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ). Наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3ТС + LPV/r и TDF + 3ТС + DTG. Изучено влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам.

Проведен анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у больных с ВИЧ-инфекцией с оценкой спектра и частоты выявленных мутаций, а также молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1. Установлено доминирование ВИЧ-1 рекомбинантного CRF63_02A (81,9 %), а также впервые выявлены генетические варианты ВИЧ-1, специфические для Юго-Восточной Азии. Распространенность первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ составила 13,4 %. Изучена эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области в 2019–2022 гг.: охват диспансерным наблюдением пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличился с 79,3 % до 86,5 %, а антиретровирусной терапией – с 74,5 % до 85,2 %.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования изложены в 29 научных работах, в том числе в рецензируемых научных изданиях 18 работ, из них 10 статей в журналах категории K1, 4 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 10 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science. Материалы диссертации неоднократно докладывались на научно-практических конференциях различного уровня.

Оценка содержания диссертации и завершенность в целом

Диссертация Капустина Д.В. написана по традиционному плану, изложена на 223 страницах печатного текста, включает в себя введение, 7 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных сокращений. Диссертация проиллюстрирована 25 рисунками и 11 таблицами. В библиографический указатель включено 260 источников, из них 63 отечественных и 197 зарубежных.

Введение включает все необходимые разделы, в котором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава, посвященная обзору литературы, который охватывает наиболее актуальные вопросы, связанные с темой диссертационной работы. Обзор выполнен структурированно, с глубоким анализом обсуждаемых вопросов, что свидетельствует о высоком уровне теоретической подготовки диссертанта.

Во второй главе представлены данные о пациентах и обследуемых группах, а также описание структуры и методов, использованных в исследовании. Подробно представлены дизайны исследования, критерии включения и исключения пациентов, а также гендерные и возрастные характеристики. Описаны примененные общеклинические, биохимические, иммунологические и молекулярно-генетические методы, а также методы статистической обработки данных. Представление собственных материалов диссертант осуществляет так же логично и последовательно, как и написание данных литературы, в строгом соответствии с целью и задачами работы.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, представлен подробный анализ по всем направлениям научной работы. Установлены достоверные различия между исследуемыми группами пациентов; выявлены клинические и молекулярно-генетические особенности. Доказана эффективность внедренных организационно-правовых мер и новых практик в борьбе с ВИЧ-инфекцией.

В заключении изложены основные результаты исследования. Заключение, выводы и практические рекомендации логично завершают диссертационную работу.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан четко, логично, хорошим литературным языком. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Капустина Дмитрия Вячеславовича на тему: «ВИЧ-инфекция в Новосибирской области: клинические аспекты, молекулярно-генетические особенности и совершенствование медицинской помощи»,

выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Е.И. Красновой, соответствует диссертационным критериям, установленным «Положением о порядке присвоения ученых степеней» и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной проблемы по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему представленного материала диссертационная работа Капустина Дмитрия Вячеславовича полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства № 842 России от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Контактные сведения официального оппонента

Каминский Григорий Дмитриевич, доктор медицинских наук 14.00.30

Наименование места работы: ГУЗ «Тульский областной клинический Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ», главный врач

Адрес организации: Дрейера набережная, д. 14, г. Тула, 300 002

Телефон: 8 (4872) 47-16-87

Адрес электронной почты: aids@tularegion.ru

Сайт организации: www.aids-tula.ru

Е-mail личный: grigoriy.kaminskiy@tularegion.ru

01.12.2025



11

Г.Д. Каминский