

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
Доктора медицинских наук ЛЕОНОВОЙ ОЛЬГИ НИКОЛАЕВНЫ
на диссертацию Капустина Дмитрия Вячеславовича на тему:
«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:

На протяжении многих лет ВИЧ - инфекция занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. Ее повсеместная распространенность, неуклонное прогрессирование при отсутствии своевременной диагностики и лечения с неизбежностью летальных исходов обуславливают актуальность данной проблемы для здравоохранения

По данным ВОЗ, за все время эпидемии ВИЧ-инфекции было инфицировано 83,1 млн. человек во всем мире, из которых 42,3 млн. человек скончались от осложнений ВИЧ-инфекции. На конец 2023 г. в мире насчитывалось примерно 40,8 млн. чел. с ВИЧ-инфекцией. Только в 2023 г. от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 630 000 человек и было зарегистрировано 1,3 млн. новых случаев заражения ВИЧ. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в зависимости от региона имеет свои особенности. Так, в странах Восточной и Южной Африки ВИЧ-инфекция носит гиперэндемический характер: высокие уровни заболеваемости постоянны, а показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди взрослых репродуктивного возраста превышают 5% от всего населения. В РФ по состоянию на 01 января 2024 г., проживает 921 034 чел. с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (включая службу ФСИН). За 2023 г. ВИЧ-инфекция впервые выявлена у 54 689 граждан РФ. Показатель заболеваемости составил 37,6 на 100 тыс. населения. Высокий уровень заболеваемости определяет непреходящий научный интерес специалистов к различным аспектам ВИЧ-инфекции в отдельных регионах страны, в том числе в Новосибирской области. Этот интерес обусловлен еще и тем, что профилактика позволяет во всем мире сдерживать рост заболеваемости, а эффективное своевременное лечение определяет длительное сохранение достаточного качества жизни пациентов. Новосибирская область входит в число регионов РФ с высокой заболеваемостью и пораженностью населения ВИЧ-инфекцией: показатель заболеваемости в 2023 г. составил 45,0 на 100 тыс. населения, пораженности – 982,0 на 100 тыс. населения

На сегодняшний день, несмотря на расширение охвата пациентов высокоэффективной антиретровирусной терапией, продолжают регистрироваться случаи тяжелого течения

вторичных заболеваний, в том числе с поражением центральной нервной системы. Данная группа заболеваний характеризуется высоким уровнем инвалидизации и летальности, что определяет высокую важность ранней диагностики и своевременного начатого лечения.

Одной из ведущих причин смерти больных ВИЧ-инфекцией является туберкулез. Одним из эффективных способов профилактики развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является проведение химиопрофилактики, однако литературных данных об эффективности используемых режимов имеется недостаточно.

На фоне ВИЧ-инфекции 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. Данные зарубежных исследователей об особенностях течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Ряд исследователей указывают на то, 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 помощью современных антиретровирусных препаратов, направленных на ингибирование различных ферментов вируса, удается быстро подавить репликацию ВИЧ и улучшить состояние пациентов, но сложная структурная организация вируса позволяет ему быстро адаптироваться к действию лекарственных препаратов. В последние десять лет отмечается рост устойчивости ВИЧ к химиопрепаратам. Помимо различной способности к формированию мутаций лекарственной устойчивости в зависимости от субтипов ВИЧ-1, ряд исследователей отмечают более агрессивное клиническое течение ВИЧ-инфекции, характерное для определенных субтипов вируса. Проведение сравнительных исследований среди пациентов позволит оценить возможные субтип-специфические различия в течении заболеваний, вызванных отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1.

Это в целом определяет актуальность проведенного Капустиным Д.В. 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 отечественной и зарубежной литературы позволили диссидентанту 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.

Результаты исследований представлены в доступной форме (схемы, таблицы), что позволило автору сделать обоснованные заключения и выводы.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, соответствуют полученным результатам исследования, статистические методы обработки материала подтверждают их достоверность, материалы проиллюстрированы клиническими примерами, отражают суть работы, удовлетворяют современным требованиям.

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 пиразинамилом) 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 ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ). Наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3TC + LPV/t и TDF + 3TC + 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 К1, 4 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, 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.

В заключении хотелось задать следующие вопросы:

1. Почему в качестве рекомендации по использованию препаратов с высоким генетическим барьером резистентности у пациентов с прогнозируемым низким уровнем приверженности к АРТ вы рассматриваете именно дарунавир ? Могут ли быть рекомендованы такие препараты как лопинавир/ритонавир и доравирина ?
2. В вашем исследовании получены ранние результаты (за 4 мес.) внедрения практики семейного сопровождения на базе поликлиники Центра СПИД. Имеется ли у вас аналитическая информация и отдаленные результаты внедрения данной практики ? Насколько она оказалась эффективна и есть ли уже в регионах РФ подобный опыт ?
3. Согласно разработанному и внедренному вами приказу № 3429 «О дополнительных мерах по увеличению охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию в государственных медицинских организациях Новосибирской области» проводится обследование на ВИЧ-инфекцию всех поступающих на стационарное лечение, если их ВИЧ-статус не известен в течение года. Подскажите, как врачи других стационаров могут узнать ВИЧ-статус пациента? Они имеют доступ к информационной системе центра СПИД или учитываются только результаты анализов и выписок, которые есть у пациента «на руках»?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан четко, логично, хорошим литературным языком. Содержание автореферата соответствует основным положением 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 присуждении ученых степеней, и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы практического здравоохранения по борьбе с ВИЧ-инфекцией в высокопораженном регионе.

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 ред. Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. № 101), а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Контактные сведения официального оппонента:

Наименование места работы: ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

Адрес организации: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская
Телефон: +7 (812) 416-54-44.

Адрес электронной почты: priem@gpmu.org.

E-mail личный: oleonova19.11@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры
инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России

Подпись Леоновой Ольги Николаевны заверяю



«31» октября 2025 год.