

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

На протяжении последних десятилетий ВИЧ-инфекция остается одной из ведущих медико-социальных проблем современности. Распространенность эпидемии, высокая смертность при отсутствии своевременной терапии, а также ряд сложностей в борьбе с распространением заболевания определяют необходимость глубокого изучения проблем диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, общее число инфицированных ВИЧ в мире превышает 83 млн человек, при этом свыше 42 млн. умерли от осложнений заболевания. 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. 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. В условиях такой эпидемиологической ситуации поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции имеет особое значение.

Несмотря на наличие эффективных антиретровирусных препаратов и расширение охвата пациентов лечением, по-прежнему продолжают регистрироваться тяжелые осложнения ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы, зачастую проводящие к инвалидизации и летальному исходу. Особую угрозу представляет туберкулез, который остается основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией. В качестве эффективных мер профилактики туберкулеза рассматриваются: раннее начало антиретровирусной терапии, регулярные профилактические осмотры и обследования (ФЛГ и др.), а также проведение химиопрофилактики туберкулеза. Имеющихся сегодня литературных данных об эффективности различных режимов химиопрофилактики туберкулеза недостаточно, в частности, мало освещены особенности профилактики туберкулеза у лиц с тяжелым и выраженным иммунодефицитом.

На фоне ВИЧ-инфекции изменяется течение многих не оппортунистических инфекционных заболеваний. Отдельное внимание в последние годы привлекла ко-инфекция ВИЧ и SARS-CoV-2. Характер течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов остается предметом научных дискуссий, так как имеющиеся научные данные противоречивы и требуют дополнительного 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.

Не менее важной проблемой остается лекарственная устойчивость ВИЧ. Вирус иммунодефицита человека характеризуется высокой изменчивостью и способностью к формированию мутаций, что зачастую приводит к потере эффективности лечения. В последние годы в мире и РФ отмечается рост уровня как первичной, так и приобретенной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Кроме того, появляется все больше исследований, посвященных субтип-специфическим особенностям течения ВИЧ-инфекции, в частности приводятся примеры более «агрессивного» течения ВИЧ-инфекции у лиц, инфицированных рекомбинантными вариантами ВИЧ-1. Это обуславливает необходимость региональных исследований, позволяющих изучать особенности циркулирующих генетических вариантов вируса и эффективность применяемых схем лечения.

Учитывая изложенное, тема диссертации Капустина Д.В., направленная на исследование клинических аспектов и молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области и совершенствование организации медицинской помощи, представляется исключительно актуальной и своевременной. 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

В своей работе диссертант продемонстрировал глубокое знание проблемы, широко использовал отечественные и зарубежные литературные источники, что позволило точно сформулировать цель и задачи исследования. 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.

Использование современных статистических методов анализа подтверждает обоснованность сделанных выводов. Представленные данные наглядно структурированы в таблицах, схемах и рисунках.

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 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 ненуклеозидных 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 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.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако, хотелось бы задать несколько вопросов.

1. Как вы думаете, насколько сейчас необходимо широко внедрять изучение субтип-специфических особенностей ВИЧ-1, циркулирующих на территории России? Насколько это важно для практического здравоохранения?

2. В рамках исследования эффективности химиопрофилактики туберкулеза использовалась комбинация Изониазид + Пиразинамид. Не рассматривали Вы

изучение эффективности других схем, например Изониазид + Этамбутол, или рифапентин + Изониазид?

Данные вопросы носили уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку проверенного диссертационного исследования.

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, имеющей важное значение для клинической медицины.

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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Минздрава
РФ,
научная специальность 3.1.22.
Инфекционные болезни

Пузырёва Лариса
Владимировна

Электронная почта: puzirevalv@mail.ru

Телефон: 8 913 149 12 32

Почтовый адрес: 644099, г. Омск, Ленина 12

22.11.2025

Подпись доктора медицинских наук, доцента Пузырёвой Л. В. заверяю.



Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения

В.И. Луговой