



**МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

« 15 11 2021 г. »
пер. № 4/16/1049

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук доцент
Е.В. Ивченко



2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Ингабире Тьерри на тему
«Клинико-лабораторная характеристика первично диагностированной
ВИЧ-инфекции с учетом молекулярно-генетической характеристики вируса
и оптимизация антиретровирусной терапии», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
3.1.22. Инфекционные болезни и 1.5.10. Вирусология

**Актуальность темы диссертации и ее связь с планами развития
медицинской науки и здравоохранения**

В диссертационной работе Тьерри Ингабире рассматривается одна из важнейших проблем для общественного здравоохранения – ВИЧ-инфекция. Заболевание ежегодно приводит к 33 млн смертей, хотя в последние годы был достигнут значительный прогресс по снижению заболеваемости и увеличению охватом терапии ВИЧ-инфицированных. В настоящее время применение антиретровирусной терапии (АРВТ) является единственным способом эффективного подавления репликации вируса, гарантируя отсутствие прогрессирования заболевания до продвинутых стадий. Число случаев развития лекарственной устойчивости (ЛУ) постепенно растет в следствие увеличения числа пациентов, принимающих антиретровирусные препараты (АРВП). Хорошо известно, что сохранение репликации вируса в присутствии

АРВП приводит к развитию устойчивости к противовирусным препаратам. У пациентов с опытом АРВТ устойчивая репликация связана с трудностями, связанными с лечением – недостаточными дозами применяемых препаратов, проблемами лекарственного взаимодействия или с возникновением мутаций устойчивости. Однако, у пациентов без опыта предыдущей терапии, ЛУ может встречаться в результате их инфицирования мутантными вариантами ВИЧ-1. В РФ, в отличие от других стран, не проводится тест на резистентность ВИЧ к АРВП на этапах диагностики и планирования этиотропной терапии несмотря на то, что данный тест позволяет убедиться, что пациент не инфицирован устойчивым к препаратам штаммом (первичная резистентность), и может служить эталоном в случае последующей вирусологической неудачи, чтобы определить существующие мутации устойчивости. Исследования некоторых авторов указывают, что в последние годы наблюдается постепенный рост уровня первичной резистентности, обусловленной широкомасштабным использованием АРВП, и в 2019 году он уже достиг 5,5%. В данных условиях необходимо регулярно отслеживать уровень ЛУ ВИЧ (первичной, как и вторичной) в РФ, планировать и своевременно принимать меры по предотвращению циркуляции резистентных штаммов, а также оптимизировать стратегию назначения АРВТ для повышения её эффективности. Исходя из выше перечисленного, тема диссертационной работы Ингабире Тьерри является актуальной для клинической инфектологии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнения. Автором установлено, что в инфекционном стационаре пациенты с ВИЧ-инфекцией первично выявляются на стадии вторичных заболеваний с различными коморбидными состояниями, среди которых доминируют вирусные гепатиты. Среди первично выявленных на территории Санкт-Петербурга пациентов, преимущественно определена циркуляция генотипа А6 в 97%, субтип В встречается всего в 2%, а CRF03_AB в 1%. Уровень распространения мутаций

первичной лекарственной устойчивости среди обследованных пациентов составляет 11%, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью – 2%. Данная встречаемость первичной резистентности ВИЧ служит обоснованием обязательного тестирования на лекарственную устойчивость всем впервые выявленным пациентам перед началом лечения. Установлено, что наличие мутаций вируса не оказывало влияния на клиническое течение заболевания. Выявление устойчивых вирусов перед назначением первой линии антиретровирусной терапии позволяет оптимизировать подбор терапевтических схем и назначать лечение с самого начала для повышения его эффективности и профилактики вторичной резистентности.

Чаще всего обнаружались мутации A62V (4%, n=4), K70R/E (2%, n=2), E138A (2%, n=2) и V106I/M (2%, n=2). Мутации в других сайтах встречались в единичных случаях. Все случаи выявленных мутаций ВИЧ соответствовали вирусам подтипа ВИЧ-1 A6 (IDU-A). Среди всех выявленных мутаций в исследовании M184V, T69T_I, L74I, V106I, G190S имели наибольшую клиническую значимость.

Результаты проведённой оценки частоты возникновения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к антиретровирусным препаратам, показали, что чаще всего лекарственная устойчивость присутствовала к препаратам класса ННИОТ.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Важное значение выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования для науки и практики, заключается в том, что, учитывая быстрый рост эпидемии ВИЧ-инфекции и увеличение распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ в Санкт-Петербурге и РФ, рекомендуется проводить рутинное тестирование всех пациентов на устойчивость до начала лечения. Однако, исходя из того, что, проведение теста на резистентность ВИЧ всем впервые диагностированным пациентам

клинически и экономически не эффективно на практике, более рациональным методом представляется периодическое выборочное исследование первичной резистентности в разных группах и регионах.

Первичное выявление ВИЧ-инфекции на поздних стадиях свидетельствует о необходимости широкого внедрения экспресс-тестов на ВИЧ-инфекцию для улучшения ранней диагностики заболевания.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в педагогический процесс на кафедрах микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» и инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Структура и содержание работы

Объем и структура диссертации замечаний не вызывают. Диссертационное исследование оформлено традиционно, изложено на 110 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 22 отечественных и 148 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 2 рисунками.

Все главы собственных исследований написаны грамотно, с четким и подробным изложением материала, качественно оформлены, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Для работы характерна последовательность изложения, обоснованность выполненных научных исследований. Построение исследования продумано и логически отражает поставленную цель. Работа написана литературным языком, задачи

исследования полностью соответствуют поставленной цели, выводы соответствуют поставленным задачам. Положения, вынесенные на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, хорошо аргументированы, подтверждены статистическим анализом полученных данных. Встречающиеся стилистические и лексические неточности не снижают общего положительного впечатления.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, написан четко, оформлен согласно актуальным требованиям, материал изложен логично, наглядно и последовательно.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования, его выводы и практические рекомендации необходимо внедрять в практику лечебно-профилактических организаций инфекционного профиля, использовать в учебном процессе на профильных кафедрах в медицинских образовательных организациях.

Замечания и вопросы по содержанию работы

1. В исследовании приняли участие 102 первичных пациента, при этом для каждого из них Вами был однозначно установлен срок (вероятный диапазон) заражения ВИЧ, в среднем составивший $8,2 \pm 5,2$ лет. Как устанавливался этот срок?

2. По Вашим данным у 52% пациентов, включенных в исследование, инфицирование произошло более 10 лет назад. Можем ли мы с уверенностью утверждать, что первичная ЛУ к АРВП, изученная Вами у данных пациентов, отражает реальную картину на 2021 год?

3. При диагностике хронического вирусного гепатита С Вы указываете, что «диагноз ВГС был подтверждён обнаружением антител к ВГС и лишь у одного пациента проведено обследование на РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР». В таком случае был ли правомочен диагноз ВГС?

Заключение

Диссертация Ингабире Тьерри на тему «Клинико-лабораторная характеристика первично диагностированной ВИЧ-инфекции с учетом молекулярно-генетической характеристики вируса и оптимизация антиретровирусной терапии », представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 1.5.10. Вирусология, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Эсауленко Елены Владимировны и доктора биологических наук Семёнова Александра Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – определены у первично диагностированных пациентов спектр и встречаемость мутаций ВИЧ-1, приводящих к развитию резистентности к препаратам антиретровирусной терапии и обоснована необходимость разработки алгоритма назначения антиретровирусной терапии для повышения эффективности и профилактики развития вторичной резистентности, что имеет важное значение для инфекционных болезней и вирусологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 1.5.10 Вирусология.

Отзыв обсуждён и одобрен на межкафедральном совещании кафедр инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) и биологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол заседания №2 от 14 октября 2021 года).

Заведующий кафедрой (биологии)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор биологических наук, профессор

Кравцов Вячеслав Юрьевич

Профессор кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук, доцент

Константин Вадимович Козлов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

(ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

Телефон: +7 (812)667-71-18, Сайт организации: www.vmeda.mil.ru

Адрес электронной почты: vmeda-nio@mil.ru