

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Ковеленова Алексея Юрьевича о работе 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. Актуальность диссертационной работы Ингабире Тьерри обусловлена тем, что ВИЧ-инфекция является одной из самых ключевых проблем как в Российской Федерации, так и во всем мире. Заболевание ежегодно приводит к 1,5 млн смертей, хотя в последние годы был достигнут значительный прогресс по снижению заболеваемости и увеличению охватом терапии ВИЧ-инфицированных. В настоящее время применение комбинированной антиретровирусной терапии (АРВТ) является единственным способом эффективного подавления репликации вируса, гарантируя отсутствие прогрессирования заболевания до стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). 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, проблем 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 проводят тест на резистентность ВИЧ к АРВП на этапах диагностики и планирования этиотропной терапии. Хотя, данный тест позволяет убедиться, что пациент не инфицирован устойчивым штаммом к препаратам (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 ее эффективности. В связи с этим диссертационная работа Ингабире Тьерри, является актуальной и имеет существенное значение для практической медицины.

Научная новизна исследования и научных результатов. Впервые получены данные о распространенности мутаций ВИЧ-1, циркулирующего в Санкт-Петербурге в период 2018-2021гг. у первично выявленных пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция.

Определены встречаемость и спектр мутаций, приводящих к первичной резистентности к антиретровирусным препаратам, а также их клиническая значимость в эффективности терапии при разной степени приверженности пациентов к ней.

Оценена распространённость ВИЧ-протективных аллелей у первичных ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Санкт-Петербурга по сравнению с неинфицированной популяцией.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, 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.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выполненных наблюдений, использованием современных методов исследования: клинико-лабораторных, инструментальных, серологических, иммунологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических.

При статистической обработке данных использовали программы STATISTICA 10 и IBM SPSS Statistics 21.0 for Windows.

Реализация и апробация результатов исследования.

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты научной работы внедрены в практическую деятельность врачей - Государственного казенного учреждения здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», также используются в учебном процессе кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» и в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Основные результаты диссертационного исследования доложены на АНО "БНИМЦ" Школа-семинаре «Избранные вопросы хронических вирусных инфекций в клинической практике» (Санкт-Петербург, 2020 г.), XX Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» (Великий Новгород, 2020 г.), XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика». Награжден Дипломом 2 степени как победитель конкурса молодых ученых, прошедшего в рамках конгресса (Москва, 2020 г.), XIII Всероссийской научно-практической виртуальной конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2021 г.), Международной конференции «Эпидемиологическое благополучие» (Москва, 2021 г.), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербург, 2019, 2021 г.).

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена 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.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

1. Каковы причины позднего выявления ВИЧ-инфицированных пациентов и какие меры, по Вашему мнению, необходимо предпринять для улучшения ситуации?
2. Какова ситуация в мире и России по резистентности к ингибиторам интегразы ВИЧ?
3. Какой вариант предпочтительнее для России: тестирование всех пациентов перед началом АРТ на мутации резистентности или назначение всем первичным пациентам долутегравирсодержащих схем терапии?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Ингабире Тьерри, совместно с научными руководителями была определена тема данного исследования. Автор научно-квалификационной работы (диссертации) принимал непосредственное участие на всех этапах работы: формулировки цели и задач исследования, сборе и обобщении современных данных научно-медицинской литературы, проведении клинического обследования и наблюдения пациентов, включенных в исследование, разработке и заполнении формализованных индивидуальных регистрационных карт пациентов, создании электронной базы пациентов, включенных в исследование, проведении статистической обработки и анализе полученных результатов, написании и оформлении в полном объеме диссертационной работы.

Аннотация Тьерри Ингабире полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям ВАК.

Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Ингабире Тьерри «Клинико-лабораторная характеристика первично диагностированной ВИЧ-инфекции с учетом молекулярно-генетической характеристики вируса и оптимизация антиретровирусной терапии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Эсауленко Елены Владимировны и доктора биологических наук Семёнова Александра Владимировича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определены встречаемость и спектр мутаций, приводящих к первичной резистентности к антиретровирусным препаратам, и их клиническая значимость для эффективности терапии, что имеет важное значение для инфектологии и вирусологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018. №1168), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ингабире Тьерри, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22 – инфекционные болезни, 1.5.10 – вирусология.

Официальный оппонент:

Ковеленов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук
ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и
инфекционными заболеваниями», главный врач
197101, Россия, Санкт-Петербург, улица Мира 16, тел. +7(812)456-08-60,
<http://www.lenoblspid.ru/contacts>, lenoblspid@lenoblspid.ru



Подпись Ковеленова А.Ю. заверяю

Специалист по кадрам

Т.В.Черная

« 24 » ноября 2021 г.