

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Козлова Константина Вадимовича о диссертационной работе Побегаловой Ольги Евгеньевны «Характеристики течения COVID-19 и иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией», представленной в диссертационный совет 21.2.050.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная ВОЗ в 2020 году, сопровождалась высокой летальностью. В то же время на фоне продолжающейся пандемии ВИЧ-инфекции увеличивается число людей, живущих с ВИЧ (в мире насчитывается 39 млн человек к концу 2022 г.). Несмотря на успешное применение антиретровирусной терапии (АРВТ), значительная доля пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет продвинутые стадии заболевания с тяжелым иммунодефицитом. Большой практический интерес представляет оценка взаимного влияния ВИЧ-инфекции и COVID-19. Ранее показано, что такие коморбидные состояния как сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая патология и другие оказывают отягощающее влияние на течение COVID-19 и частоту летальных исходов. В отношении ВИЧ-инфекции имеются противоречивые данные. Результаты ряда исследований указывают на течение COVID-19 у ВИЧ-инфицированных, не отличающееся от популяционных характеристик. Наряду с этим, представлены убедительные данные о значимом отягощающем влиянии ВИЧ-инфекции на течение и исходы COVID-19.

Многие аспекты этиологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции требуют уточнения. Установлена склонность SARS-CoV-2 к мутациям и смене геновариантов, нуждается в оценке эпидемиологическое и клиническое значение эволюции вируса. Обсуждается формирование специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Таким образом, диссертационную работу О.Е. Побегаловой, посвященную оценке влияния ВИЧ-инфекции на течение и исходы COVID-19 и формирование специфического иммунного ответа в условиях тяжелого вторичного иммунодефицита, следует признать, бесспорно, актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Всего в исследование были включены 287 больных ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19. Диагностика и оценка степени тяжести COVID-19

проведены в соответствии с действующей на момент исследования версией Временных методических рекомендаций Минздрава России. Набор пациентов осуществляли преимущественно на базе СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на течение COVID-19 выделены группы сравнения по степени иммунодефицита: пациенты с количеством CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл и с CD4-лимфоцитов ≥ 200 кл/мкл в крови.

В соответствии с целью исследования проведен детальный анализ течения COVID-19 у 136 больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, госпитализированных с марта по ноябрь 2020 г.

Достаточный объем проведенных исследований, использование адекватных поставленным задачам методик обследования пациентов, полноценная статистическая обработка полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов подтверждают достоверность полученных данных.

Полученные автором результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты работы апробированы на всероссийских научных мероприятиях (VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (2021), Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, (2022, 2023) и широко освещены в печати.

Научная новизна исследования

Автором получены новые данные о значимом влиянии степени иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, на основе его объективной оценки по количеству CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл, на тяжесть течения COVID-19, частоту летальных исходов и длительного вирусывыделения SARS-CoV-2, редкое формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Получены новые данные о циркуляции иных геновариантов SARS-CoV-2 среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в сравнении с популяционными данными.

Получены данные о мутационной активности SARS-CoV-2 у пациентов с длительным вирусывыделением.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Теоретическое значение имеют данные о возможной роли выраженного иммунодефицита в длительной персистенции SARS-CoV-2, и связанной с этим мутационной активности вируса. Установлено значение выраженного

иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией как фактора, влияющего на тяжесть течения и исходы COVID-19.

Практическую ценность имеют установленные риски тяжелого течения COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, связанные с выраженным иммунодефицитом, что обосновывает незамедлительное назначение или восстановление прерванного лечения АРТ. Показано раннее начало противовирусной терапии COVID-19 независимо от формы тяжести.

В случаях коморбидности необходимо активное выявление сопутствующего СПИД-ассоциированного поражения легких, что имеет важное практическое значение.

Кроме того, в связи с низкой частотой формирования гуморального иммунного ответа и длительным вирусовыделением SARS-CoV-2 больные ВИЧ-инфекцией должны рассматриваться как приоритетная группа для иммунопрофилактики COVID-19.

Результаты исследования внедрены в практическую работу СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»; используются в учебной работе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения

Диссертация написана в традиционном стиле. Обзор литературы основан на анализе 153 источников литературы. В нем представлена информация по ключевым вопросам, которые изучены в диссертации, и обоснована актуальность выбранной темы.

Диссертация логично построена, написана хорошим языком, текст дополнен информативными таблицами и диаграммами.

В главе 2 представлена общая характеристика пациентов и методы исследования. Главы, содержащие результаты собственных исследований, включают главу 3, в которой представлена характеристика течения и исходов COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита. В главе 4 отражены результаты исследования титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один, три и шесть месяцев после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, проанализированы показатели клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Глава 5 посвящена оценке длительности вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Очевидный интерес представляют результаты определения генетических вариантов SARS-CoV-2 у этого контингента пациентов. Заключение содержит обсуждением полученных результатов. В завершении

приведены выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы, сформулированные по итогам проведенного исследования, отражают основные положения диссертации и соответствуют поставленным задачам. Оформление диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Основные результаты исследования достаточно полно изложены в опубликованных 8 научных работах, 3 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, лаконично (на 15 страницах) и содержит основные этапы проведенного исследования, выводы и рекомендации, проиллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Побегаловой О.Е. нет. По тексту работы встречаются единичные формальные некорректности и опечатки.

Вместе с тем в ходе рецензирования возник ряд вопросов:

1. Количество CD4-лимфоцитов у части пациентов Вы определяли при поступлении в стационар по поводу COVID-19. В то же время известно, что результаты иммунограммы могут значительно изменяться на фоне острого воспалительного процесса. Были ли отличия по иммунному статусу в группе пациентов, которым CD4-лимфоциты определялись при поступлении в стационар и в группе, чей иммунный статус вы определяли по выписке из «Центра СПИД»?

2. Среди 136 пациентов в исследовании у более чем 50% была установлена 4В стадия ВИЧ-инфекции, у 68% пациентов уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 кл/мкл и только 36% пациентов получали АРВТ. Соответствует ли Ваша выборка общероссийской когорте ВИЧ-положительных пациентов?

3. У 36% пациентов в исследовании положительный результат анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР сохранялся более 21 дня (рекорд – 155 дней). Как Вы считаете, насколько эпидемически значимо такое вирусовыделение?

Все вопросы направлены на улучшение восприятия полученных автором результатов и не снижают общей положительной оценки и высокой научно-практической значимости рецензируемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Побегаловой Ольги Евгеньевны «Характеристики течения COVID-19 и иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача: установлено влияние выраженного иммунодефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией на течение COVID-19. На этой основе расширены представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции в условиях иммунодефицита и обоснованы дополнения к алгоритму ведения коморбидных пациентов, что имеет существенное значение для инфекционных болезней в частности и для медицинской науки и практического здравоохранения в целом.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Побегаловой О.Е. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.050.02.

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



Козлов Константин Вадимович

« 26 » октября 2023 г.

Адрес: 194044, г Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6 литера ж.

Телефон: (812) 292-33-62

Электронный адрес: vmeda-nio@mil.ru

Сайт организации: <http://www.vmeda.mil.ru>

Подпись Козлова К.В.
Забегина

СТАРШИЙ ПОМОЩНИК
НАЧАЛЬНИКА ОТДЕЛА КАДРОВ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

СТ. ЛЕЙТЕНАНТ

И. КЛИМОВ

« 26.10.2023 » г.

