

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, **Захаровой Юлии Александровны** на диссертационную работу **Кириченко Алины Алексеевны** на тему «Совершенствование эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов вируса иммунодефицита человека 1 типа с помощью анализа кластеров передачи вируса», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 – Эпидемиология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Увеличение охвата антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ/СПИД, идёт достаточно успешно в большинстве стран мира, следствием чего является неизбежный рост лекарственно-устойчивых штаммов вируса даже в тех группах лиц, где соблюдается приверженность к терапии. В ближайшее время данная тенденция может свести на нет все достижения последних лет, направленные на снижение заболеваемости и смертности. Широкая циркуляция вариантов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам, признаётся серьёзной угрозой для достижения амбициозных целей в рамках программы Всемирной организации здравоохранения «95-95-95», которая нацелена на устранение социального неравенства при оказании приоритетной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным лицам, не получающим жизненно важные препараты. Известно, что изучение генетических механизмов лекарственной устойчивости и мониторинг резистентности штаммов ВИЧ способствует определению эффективных схем антиретровирусной терапии, улучшению процесса принятия диагностических, клинических и управленческих решений, поддержке мероприятий по изменению поведения лиц, живущих в ВИЧ/СПИД, необходимых для достижения контроля над эпидемией. Под влиянием развитых мировых коммуникаций и в силу малой доступности мониторинга происходит активное распространение лекарственно-устойчивых вариантов вируса, стремительно снижается эффективность антиретровирусных препаратов первой линии. Растет уровень популяции ВИЧ, резистентной к ингибиторам протеазы, что является серьёзным поводом для беспокойства, учитывая ограниченный выбор антиретровирусных препаратов третьей линии. Особое значение имеет резистентность

к препаратам сразу из нескольких фармакологических групп. В силу перечисленных выше причин в некоторых странах отрицательный результат этиотропной терапии среди ВИЧ-инфицированных «наивных» пациентов уже достигает уровня 27%, у ранее лечившихся больных – 70%.

В этой связи диссертационная работа Кириченко А.А., посвященная теоретическому обоснованию и внедрению в эпидемиологическую практику нового подхода к организации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в части мониторинга за циркуляцией лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ бесспорно является своевременной и актуальной.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и доказательность полученных результатов, обоснованность выводов подтверждена большим объемом данных. В ходе ретроспективного описательного эпидемиологического исследования автором проведен анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией на примере одного из регионов РФ, Орловской области. С использованием данных официальной статистики проанализировано 2635 случаев заболеваний, изучена генетическая структура нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, выделенных из образцов крови 899 пациентов (34% лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией на изучаемой территории). Определены факторы риска в группе из 354 (39,4%) участников исследования, получавших специфическую терапию и 545 (60,6%) – без опыта приема антиретровирусных препаратов. В работе использованы современные эпидемиологические, молекулярно-биологические, биоинформатические и статистические методы. Автор применила комплексный подход к решению поставленных задач. Статистическая обработка материала выполнена корректно с учетом всех требований доказательности. Выводы закономерно вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам.

Новизна и теоретическая значимость научных результатов

Важным научным результатом диссертационного исследования Кириченко А.А. является обобщение полученных собственных данных о генетических вариантах и циркуляции лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ-1 на примере одной из

территорий РФ. Охват наблюдением значительного, более 30% числа ВИЧ-инфицированных лиц в регионе приближает полученные показатели распространенности резистентности ВИЧ к ее истинному уровню. Применен риск-ориентированный подход к оценке факторов, позволяющих выявить целевые аудитории по инфицированию резистентными штаммами ВИЧ-1: среди пациентов без антиретровирусной терапии – половой путь передачи при гомосексуальных контактах; среди пациентов с антиретровирусной терапией – мужской пол, половой путь передачи, инфицирование вариантом вируса субтипа В, стаж инфицирования более 10 лет.

Теоретические данные, полученные автором в процессе исследований, легли в основу разработки современной модели организации и надзора за ВИЧ-инфекцией, позволяющей перейти от этапа слежения за заболеваемостью к этапу слежения за условиями ее развития, а именно факторами, способствующими распространению лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ. Известно, что управлять профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями при ВИЧ-инфекции без учета генетического профиля возбудителя, в том числе характеризующего механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди вовлеченных в эпидемический процесс контингентов риска, на современном этапе развития эпидемии не представляется возможным. Авторским приоритетом является впервые примененный в Российской Федерации метод анализа кластеров передачи ВИЧ-1 в пилотном проекте в репрезентативной выборке, что безусловно при его масштабировании на всю территорию РФ будет способствовать снижению распространения ВИЧ-инфекции путем уменьшения циркуляции лекарственно-устойчивых штаммов.

Практическая значимость полученных результатов

Работу характеризует значимое воплощение результатов в ряд изданных или планируемых к изданию документов федерального и регионального уровней. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620803 «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам», внедрена в работу 32 учреждений Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения Российской Федерации. На региональном уровне апробирован новый способ к назначению первой схемы антиретровирусной терапии с учетом данных о резистентности штаммов ВИЧ.

В перспективе методика ляжет в основу разработки национальных клинических рекомендаций по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией. Важным внедрением, демонстрирующим бесспорную практическую значимость и востребованность результатов работы, является внедрение метода кластерного анализа нуклеотидных последовательностей штаммов ВИЧ в информационную и диагностическую подсистему эпидемиологического надзора, что позволит на основе стандартизации и биоинформатического подхода регистрировать завозные случаи ВИЧ-инфекции, уточнять предполагаемые пути передачи ВИЧ-1 для более объективной характеристики эпидемического процесса. На стадии утверждения в Роспотребнадзоре находится проект Методических рекомендаций «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам». Проект получил положительные заключения официальных рецензентов из профильных организаций.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в печати (40 работ, включая 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ по специальности «Эпидемиология») и широко обсуждены на научных конференциях федерального и регионального уровня. При проверке работ, их наличие подтверждается в указанных источниках.

Личный вклад автора в разработку научной проблемы

Автор лично принимал участие в научном исследовании на всех его этапах, четко сформулировал цель и задачи, разработал дизайн исследования. Самостоятельно выполнил эпидемиологические, значительную часть лабораторных исследований, провел биоинформатический анализ и качественную статистическую обработку полученных результатов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора

Работа носит цельный характер, подчинена единой логике изложения, представлена на 187 страницах текста, включает традиционно список сокращений, введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, шесть глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, раздел о перспективах дальнейшей разработки темы, список сокращений и список

использованной научной литературы (150 источников), приложение. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами 23 рисунками. Оформление соответствует стандартам ГОСТ Р 7.0.11. – 2011.

Введение посвящено освещению вопросов актуальности изучаемой проблемы, где автор излагает цель и задачи, формулирует научную новизну, определяет практическую значимость, методологию и методы исследования, представляет основные положения, выносимые на защиту, констатирует апробацию результатов и степень их достоверности, указывает сведения об объеме и структуре выполненной работы.

В главе 1 (обзор литературы) обобщены и систематизированы мировые научные знания, накопленные в области эпидемиологии ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивостью штаммов ВИЧ, показана роль молекулярно-биологических и биоинформатических методов в изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

В главе 2 (материалы и методы) подробно описываются используемые объекты исследования и методы их изучения.

В главах 3-8 (собственные исследования) представлен детальный анализ данных о динамике и структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охвате медицинской помощью лиц, живущих с ВИЧ в Российской Федерации и Орловской области. Проведены сравнительные исследования генетической структуры вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на изучаемой территории. Определены доминирующие генетические варианты, наиболее часто встречаемые в разных группах ВИЧ-инфицированных. Отдельная глава посвящена распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности, определены факторы риска, на нее влияющие. Выявлены наиболее часто встречаемыми мутациями к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ): K103N (4,6%), G190S (1,5%), V179E (1,3%) и K101E (1,1%); к ингибиторам протеазы (ИП): L33F (1,1%), M46V (0,6%), M46I (0,6%), L10F (0,6%) и K43T (0,6%); к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ): E44D (0,6%). Определена лекарственная устойчивость штаммов ВИЧ-1 у 13,6% пациентов без опыта приема АРВП и у 52,0% пациентов – с таковым. Не зависимо от проведения специфической терапии выявлена лекарственная устойчивость к одним и тем же препаратам и обнаружен схожий спектр мутаций к ННИОТ, что косвенно свидетельствует о передаче устойчивых вариантов ВИЧ-1 «наивным» пациентам от

лиц, принимавших антиретровирусную терапию. Проведен кластерный анализ, позволяющий выявить эпидемиологические связи между нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1. При этом 49,5% из них включали последовательности только от пациентов Орловской области, 47,2% – из других регионов РФ и 3,3% – в смешанном варианте. Сделан вывод, что завозные случаи ВИЧ-инфекции в регионе играли незначительную роль, а источником лекарственно-устойчивых вариантов вируса преимущественно являются пациенты с опытом приема антиретровирусных препаратов.

В заключении автор обобщает полученные результаты, убедительно доказывая итог представленной работы, который заключается в обосновании нового комплексного подхода к оценке распространенности лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 (совершенствование информационной подсистемы эпидемиологического надзора) и анализу нуклеотидных последовательностей вируса с эпидемиологическими данными о пациентах (совершенствование диагностической подсистемы эпидемиологического надзора). Анализ кластеров передачи вируса с использованием национальной базы данных, содержащей регулярно загружаемые нуклеотидные последовательности вируса и эпидемиологическая информация о ВИЧ-инфицированных пациентах позволит дать углубленную оценку биологическому и социальному фактору эпидемического процесса ВИЧ-инфекции для более эффективного принятия решений в рамках управленческой подсистемы эпидемиологического надзора.

Выводы, сформулированные в диссертации обоснованы, в целом логично вытекают из содержания, соответствуют поставленным задачам и позволяют считать основную цель работы достигнутой.

Диссертация А.А. Кириченко представляет собой самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержит новые научные положения, решение которых, имеет теоретическую и практическую значимость. Работа соответствует паспорту специальности 3.2.2. – Эпидемиология. Автореферат отражает основное содержание работы и основные положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации и автореферата логично и понятно. Рукопись написана хорошим литературным языком. Замечания по диссертационной работе отсутствуют. В плане обсуждения к диссертанту возникли ряд вопросов:

1. Для изучения закономерностей развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на пилотной территории Вами взят небольшой период времени, всего 5 лет (с 2018 по 2021 год). Можно ли по полученным данным судить об истинных трендах в динамике основных показателей.
2. В общей структуре циркулирующих штаммов ВИЧ-1 в Орловской области Вами определено значительное количество (10,6 %) рекомбинантных вариантов ВИЧ-1 CRF63_02A6, генетически близких с последовательностями ВИЧ-1 из Сибирского региона. Регионы территориально не граничат. В чем кроются причины такого высокого уровня циркуляции CRF63_02A6 на изучаемой территории.
3. В ходе оценки факторов риска инфицирования пациентов лекарственно-устойчивыми штаммами ВИЧ-1 в общей когорте лиц (не зависимо от приема антиретровирусных препаратов) и при внутреннем делении этой когорты (первая группа – наличие, вторая группа – отсутствие приема препаратов) результаты отличались, в частности по детскому населению. Какие данные более предпочтительны, чтобы на них ориентироваться.

Заключение

Диссертационная работа Кириченко Алины Алексеевны «Совершенствование эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов вируса иммунодефицита человека 1 типа с помощью анализа кластеров передачи вируса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по совершенствованию информационной и диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путем разработки и внедрения национальной базы данных с анализом кластеров передачи лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ, что имеет большое значение для эпидемиологии.

По своей актуальности, научно-практической значимости, объему выполненных исследований, новизне и ценности полученных результатов и научных положений представленная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемых к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам диссертант заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 – Эпидемиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

17.04.2024г.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора, научный руководитель
Института дезинфектологии
Федерального бюджетного учреждения науки
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека



Подпись Захаровой Юлии Александровны

«Удостоверяю»:

Ученый секретарь ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук, профессор



Жукова Валентина Владимировна

«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: Российская Федерация, 141014, Московская область, город Мытищи, улица Семашко, дом 2.

Телефон: +7 (495) 586-11-44, Адрес электронной почты: fncg@fncg.ru

