

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, **Захаровой Юлии Александровны** на диссертационную работу **Киреева Дмитрия Евгеньевича** на тему «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационного исследования

В Российской Федерации и за рубежом накоплен значительный опыт в изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Принимаются новые стратегии противодействия ВИЧ с конкретными целевыми показателями. Предпринимаются попытки использования машинного обучения и современных математических моделей для более точного прогноза заболеваемости, внедряются молекулярно-биологические методы исследований в диагностику и лечение (при назначении этиотропной терапии), благодаря чему ВИЧ-инфекция из разряда «неизлечимых» болезней перешла в категорию «хронических». Несмотря на достигнутые лучшие результаты за последние десять лет по осведомленности ВИЧ-инфицированных лиц о своем статусе и охвате антиретровирусной терапией, борьба с эпидемией ВИЧ остаётся одной из важнейших задач современного общества. В Российской Федерации это направление закреплено в Государственной стратегии противодействия ВИЧ-инфекции на период до 2030 года.

Совершенствование системы эпидемиологического надзора является одним из ведущих направлений сдерживания эпидемии ВИЧ-инфекции и позволяет не только следить за основными детерминантами эпидемического процесса, но и прогнозировать ситуацию с использованием ранних предикторов, минимизировать риски циркуляции актуальных и резистентных штаммов ВИЧ, влиять на социально-значимые группы, принимать управленческие решения на основе риск-ориентированного подхода.

Система эпидемиологического надзора, имея важное социально-экономическое значение, прежде всего требует организации постоянного сбора объективной информации о проявлениях эпидемического процесса с целью оперативного реагирования. К сожалению, данные официальной статистики не всегда коррелируют с

фактическими показателями заболеваемости, что предполагает использование в информационной подсистеме эпидемиологического надзора новых современных технологий, объединяющих эпидемиологические, клинические, лабораторные, социологические сведения о пациенте с последующим обобщением информации для моделирования ситуации с целью постановки эпидемиологического диагноза и принятия управленческих решений. В этой связи диссертационная работа Киреева Д.Е., посвященная теоретическому обоснованию и практическому внедрению в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией методов молекулярной биологии и биоинформатического анализа крайне востребована и актуальна.

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

Достоверность и доказательность полученных результатов, обоснованность выводов диссертационного исследования подтверждена значительной выборкой (4812 ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории всех Федеральных округов Российской Федерации) и длительным периодом эпидемиологического наблюдения (с 2009 по 2022 гг.). Для проведения филогенетического анализа автором изучены 7164 уникальных нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 с сопутствующими эпидемиологическими характеристиками о пациенте. В работе использованы адекватные эпидемиологические (кросс-секционное и многоцентровое поперечное эпидемиологические исследования), молекулярно-биологические, клиничко-диагностические, биоинформатические методы. Автор в работе применил комплексный подход к решению поставленных задач. Статистическая обработка данных выполнена корректно с учетом необходимых и достаточных требований доказательности. Выводы закономерно вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам.

Новизна и теоретическая значимость научных результатов

Важным научным результатом диссертационной работы Киреева Д.Е. является получение и обобщение собственных научных данных на основе разработанных инновационных подходов с использованием геномных технологий и биоинформатических методов анализа об эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции в

Российской Федерации, о внутривидовых особенностях и лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, их участии в формировании эпидемических очагов различной интенсивности, в том числе потенциально-связанных с оказанием медицинской помощи, что позволило определить и структурировать пути передачи ВИЧ и дать краткосрочный прогноз развития эпидемии.

Теоретические данные, полученные автором в процессе исследования, легли в основу современной концепции организации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, благодаря неопровержимым доказательствам эффективности включения биоинформатических методов в ход эпидемиологического расследования случаев инфицирования ВИЧ-1, а также изучения генетического разнообразия вируса с использованием стандартизованного филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей, в том числе в динамике формирования ВИЧ лекарственной устойчивости. Автор впервые доказал, что управлять профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями в рамках противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции без внедрения современных информационных технологий невозможно. Авторским приоритетом является впервые примененный в Российской Федерации метод геномного мониторинга за ВИЧ-инфекцией. При масштабировании данного эпидемиологического подхода на всю территорию РФ представленный способ, безусловно, будет способствовать своевременному выявлению источников возбудителя инфекции, обеспечивая их своевременную изоляцию, предотвращать активное распространение вируса в популяции, в том числе в группах риска и на территориях риска (в медицинских организациях), что позволит снизить скорость распространения и заболеваемость ВИЧ-инфекцией в среднесрочной перспективе.

Практическая значимость полученных результатов

Работу характеризует беспрецедентно широкое внедрение ее результатов. Разработаны и зарегистрированы в качестве медицинских изделий наборы реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» и «АмплиСенс HIV-Resist-NGS», обеспечивающие возможность секвенирования штаммов ВИЧ-1 с оценкой лекарственной устойчивости как на территории РФ, так в заинтересованных странах. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620803 «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам», которая уже активно внедряется в работу

учреждений Роспотребнадзора. Разработано программное обеспечение «АмплиСенс Resist» с возможностью редактирования нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 для более точного обнаружения мутаций лекарственной устойчивости, что позволит повысить качество формирования статистических отчетов на учрежденческом уровне (врачами-инфекционистами).

Важным направлением, демонстрирующим бесспорную практическую значимость и востребованность результатов представленной работы, является внедрение в систему мониторинга за ВИЧ-инфекцией электронных баз данных RuHIV и EECANIV с комплексной оценкой генетической информации о возбудителе, его лекарственной устойчивости и данными о пациенте.

Личный вклад автора в разработку научной проблемы

Автором лично разработан план диссертации, оформлен дизайн, проведен глубокий анализ проблемы по данным зарубежной и отечественной литературы, изучены нормативные и методические документы, сформулированы цель и задачи исследования. При непосредственном участии диссертантом созданы и валидированы наборы реагентов для определения нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, подготовлена техническая документация. Сформированы структура и наполнение электронных баз данных с оценкой качества программ. Проведены молекулярно-биологические исследования с последующим филогенетическим анализом нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 для расшифровки эпидемически связанных случаев и очагов, анализом результатов, адекватной статистической обработкой. Автором лично сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации, подготовлены публикации в рецензируемых научных изданиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтверждение публикаций автора

Работа носит цельный характер, подчинена единой логике изложения, представлена на 277 страницах компьютерного текста, построена по традиционному принципу. Содержит список сокращений, введение, обзор литературы, главу материалы и методы, восемь глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, раздел о перспективах дальнейшей разработки темы,

список сокращений и список использованной научной литературы (250 источников, из них 65 отечественных), 8 приложений. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 28 рисунками. Оформление соответствует стандартам ГОСТ Р 7.0.11. – 2011.

Введение посвящено 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, результаты апробации и степень их достоверности, сведения об объеме и структуре работы.

В главе 1 (обзор литературы) автором обобщены и систематизированы мировые научные знания, накопленные в области эпидемиологии ВИЧ-инфекции, генетической и лекарственной устойчивости ВИЧ, значимости молекулярно-биологических и биоинформатических методов в изучении эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, необходимость их широкого внедрения в систему эпидемиологического надзора.

В главе 2 (материалы и методы) наглядно представлен дизайн исследования с используемыми объектами и методами изучения.

В главах 3-10 (собственные исследования) автором при анализе изданных нормативных, методических документов и форм официальной статистики установлены существенные дефекты в объективной оценке информации, что на протяжении всего периода регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции (с 1987 по 2020 гг.) не позволяло определить ведущий фактор заражения в 43,3%-50,8% случаев, а к 2022 году показатель достиг максимальных значений в 80,5%. При этом существенные пробелы объяснялись отсутствием или недостаточным использованием молекулярно-биологических методов исследований, что предопределило актуальность оптимизации информационной подсистемы эпидемиологического надзора за счет биоинформационных ресурсов. С этой целью при непосредственном участии автора были разработаны и зарегистрированы в качестве медицинских изделий отечественные наборы реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» и «АмплиСенс HIV-Resist-NGS», благодаря чему стал возможен анализ нуклеотидных последовательностей вируса с выявлением мутаций лекарственной устойчивости ко всем широко используемым классам отечественных и зарубежных антиретровирусных препаратов из групп НИОТ, ННИОТ, ИП, ИИ, CCR5-антагонистов, а также, благодаря обширной задействованной области генома ВИЧ-1, дополнительно проводить филогенетический анализ

отдельных специфических структурных элементов вируса с целью расследования очагов ВИЧ-инфекции, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи. Очевидно, что наличие массива информационных данных предполагало их структурирование, чему в диссертации посвящена отдельная глава по разработке электронных баз, дополненных помимо генетической информации о вирусе, данными о пациенте. Сформированные базы данных в дальнейшем стали важным инструментом молекулярно-генетического мониторинга. Российская база данных устойчивости ВИЧ в настоящее время активно используется для сбора и анализа данных о ВИЧ-инфицированных пациентах, ссылки на нее представлены в действующих СанПиН 3.3686-21 и в ряде методических документов федерального уровня. Охват профильных учреждений из различных ведомств, зарегистрированных в этих базах уже составляет более 90%. Важно отметить, что электронный ресурс позволяет обеспечить не только полную конфиденциальность загруженной информации, но при необходимости (по согласованию с заинтересованными учреждениями) проводить обмен стандартизированными данными. Шестая глава является украшением диссертационной работы эпидемиологического профиля, поскольку описывает подробный механизм внедрения биоинформатических методов в ход исследований случаев инфицирования ВИЧ-1. Важным разделом главы являются сформулированные автором принципы и условия для успешного применения филогенетического анализа, как дополнительного инструмента доказательной базы в системе эпидемиологической диагностики с высокой ценностью отрицательного результата, обязательным включением контрольной группы сравнения (20 - 30 образцов положительных проб от пациентов данного региона) и необходимостью проведения секвенирования не менее двух различных регионов генома ВИЧ-1. С использованием данных принципов проведено эпидемиологическое исследование 72 очагов ВИЧ-инфекции с результатом эффективности 94,4%. Важным выводом главы является доказательство роста генетической дистанции между кластеризовавшимися положительными образцами в очагах с увеличением времени между передачей вируса, что может быть использовано для оценки длительности их формирования. Установлена более высокая скорость эволюции генов, кодирующих поверхностные белки ВИЧ-1 относительно консервативных участков. Результаты анализа позволили сформулировать ряд рекомендаций, повышающих эффективность применения метода на практике, а

именно при работе в очагах ВИЧ-инфекции, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи. В седьмой и восьмой главах автором проведены исследования по оценке уровня и структуры лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Российской Федерации (выборка проб от 2740 пациентов с 2005 по 2022 гг. за весь период широкомасштабного применения АРВ-терапии в РФ), а также представлены результаты генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1 (7164 нуклеотидных последовательностей). Определены характерные тренды, которые согласуются с данными диссертационных работ последних лет. В девятой главе представлены результаты оценки развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Центральном Федеральном округе с использованием новой формы – кластерного анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, дополненной подробной информацией о пациенте. Определены наиболее негативные тренды в скорости передачи ВИЧ-инфекции на примере отдельных социально-значимых групп населения и очагов заболевания с множественными случаями. В десятой главе диссертантом предложены основные подходы к модернизации ключевых направлений информационной, диагностической и управленческой подсистем эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путем внедрения биоинформатических методов. Сформулирована концепция поэтапного внедрения методов на федеральном, региональном, территориальном, учрежденческом уровнях с учетом проявлений особенностей эпидемического процесса на отдельных территориях и специфики групп риска. Представлен алгоритм оптимизированной системы эпидемиологического надзора и перечень мероприятий в области эпидемиологического контроля в виде наглядной схемы.

В заключении автор, обобщает полученные результаты с убедительным итогом диссертационной работы, который заключается в обосновании нового подхода к системе управления эпидемическим процессом при ВИЧ-инфекции с использованием биоинформатических методов как дополнительного инструмента оценки и уточнения особенностей развития эпидемии, выявления и расшифровки очагов, изучения интенсивности действия отдельных и комбинированных факторов риска. Сформулированы и научно-обоснованы принципы и методические подходы к дальнейшей организации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проведено обсуждение полученных результатов с их сопоставлением, относительно

опубликованных ранее данных в источниках отечественной и зарубежной литературы.

Выводы обоснованы и логично вытекают из содержания работы, что позволяет считать ее основную цель и все поставленные задачи достигнутыми.

Апробация результатов

Результаты работы нашли отражение в 36 научных работах в рецензируемых изданиях, включая 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология». Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на более чем 30 региональных, всероссийских и международных совещаниях, конференциях и конгрессах, реализованы дополнениями в Санитарные Правила и Нормы, в разработку и создание двух методических указаний и рекомендаций федерального уровня. Диссертантом получены свидетельства о государственной регистрации двух баз данных и трех программ для ЭВМ, а также двух регистрационных удостоверений на медицинские изделия.

Работа соответствует направлению 11.18, первой группы приоритетных направлений проектов технологического суверенитета и проектов структурной адаптации экономики Российской Федерации (утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2023 г. № 603), приоритетам Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утв. Указом Президента Российской Федерации от 28 февраля 2024 г. № 145) - в части п. 21 пп. а), в), д); Национальным целям развития Российской Федерации на период до 2030 года (утв. Указом Президента от 07.05.2024 №109) - в части п. 1 пп. а); Приоритетным направлениям научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий (утв. Указом Президента РФ от 18.06.2024 №529) по приоритетным направлениям - в части п.2 и п.4 и по наукоемким технологиям - в части п.6 и п.13 (критические технологии), и п. 22 и п. 23 (сквозные технологии).

Результаты исследования внедрены в работу референс-центра по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Материалы диссертации включены в сертификационные циклы

тематического усовершенствования, проводимые на базе учебного центра ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основное содержание и основные положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации и автореферата доступно, логично и понятно.

Вопросы

Замечания по диссертационной работе отсутствуют. В порядке обсуждения к диссертанту возникли два вопроса:

1. Каковы в настоящее время могут быть расхождения между данными официальной статистики и фактическим уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией на отдельных территориях Российской Федерации. Насколько изменился разрыв в показателях, благодаря внедрению биоинформатических методов в систему эпидемиологического надзора. Какой может быть экономический эффект от внедрения новых технологий.
2. Как идет практическое внедрение биоинформатических методов в систему эпидемиологического надзора на территориях, возникающие трудности. В чем Вы видите среднесрочные перспективы развития международных отношений в системе мониторинга за ВИЧ-инфекцией на основе полученных результатов диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки), является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по разработке и внедрению современных молекулярно-биологических и биоинформатических методов в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований и ценности полученных результатов, обоснованности выводов и рекомендаций, представленная диссертационная 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 доктора медицинских наук, а ее автор Киреев Дмитрий Евгеньевич заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2 – Эпидемиология (медицинские науки).

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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
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

„01“ августа 2015 года


Захарова Юлия Александровна

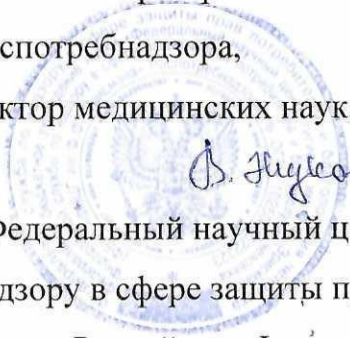
Подпись Захаровой Юлии Александровны

«Удостоверяю»:

Ученый секретарь ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»

Роспотребнадзора,

доктор медицинских наук, профессор


В. Жукова

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.