

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента КОВЕЛЕНОВА Алексея Юрьевича
на диссертационную работу ФЕОКТИСТОВОЙ Екатерины Петровны
на тему: «Факторы риска и биомаркеры прогрессирующего течения
фиброза печени при суперинфицировании вирусами иммунодефицита
человека и гепатитов В и С», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Статистические данные, поступающие из Центров профилактики и борьбы со СПИД различных регионов России, четко указывают на возрастание эпидемиологического значения суперинфицирования пациентов с ВИЧ-инфекцией возбудителями вирусных гепатитов В и С. Эта проблема охватывает от 24 до 41% ВИЧ-инфицированных граждан страны, а у потребителей инъекционных психоактивных веществ достигает 80-90%.

Сочетание ВИЧ-инфекции с инфекционными процессами другой этиологии удивления не вызывает, поскольку поражение организма человека ВИЧ неминуемо приводит к развитию иммунодефицитного состояния, следствием чего и является присоединение другого инфекционного заболевания, которое обычно называют оппортунистической инфекцией и которое становится непосредственной причиной летального исхода. Наряду с этим существуют такие заболевания, как вирусные гепатиты В и С, возбудители которых коинфицируют пациентов с ВИЧ-инфекцией тем же механизмом передачи, что и ВИЧ – парентеральный механизм, половой путь, вертикальная передача от матери к плоду. Основной причиной летальных исходов у таких больных обычно служат быстрое прогрессирование фиброза печени с последующей декомпенсацией, а также гепатоклеточная карцинома, развитие которых далеко не всегда сопровождается значительным падением числа Т-хелперов, индуцированного ВИЧ, или высокой вирусной нагрузкой.

Листов	№ 1230/01 23-12
10	03 20 251
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства	

В связи с этим особый научный интерес вызывает исследование, проведенное диссертантом, которое посвящено сочетанному инфицированию человека ВИЧ и вирусами гепатитов В и С и основано на попытке установить неизвестные ранее факторы риска тяжелого поражения печени, связанные с условиями суперинфицирования. Именно такой подход к проблеме позволил автору работы значительно оптимизировать диагностические, прогностические и терапевтические подходы к ведению пациентов, суперинфицированных указанными вирусами, что еще больше повысило актуальность проведенного исследования.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы диссертации основаны на ретроспективном анализе более 300 медицинских карт по клиническому и амбулаторному наблюдению в течение последних 25 лет пациентов Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, а также на годичном и более проспективном клиническом наблюдении 100 больных, обратившихся в Центр в процессе проведения исследования. Формирование групп исследования, включающих 205 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, 30 пациентов, суперинфицированных ВИЧ/ВГВ, 97 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ, проводилось в соответствии со специально разработанными критериями отбора. В процессе беседы с диссертантом было уточнено, что очередность инфицирования названными патогенами устанавливалась в процессе ознакомления диссертанта с данными электронной амбулаторной карты ВИЧ-инфицированного субъекта, каждые полгода проходящего соответствующее диагностическое исследование, а также с данными «Регистра больных вирусными гепатитами».

Работа выполнена на современном методическом уровне. Объективность клиническим наблюдениям придавало использование в качестве основного клинического критерия транзистентной фиброэластометрии

печени в динамике инфекционного процесса. Процесс лабораторного мониторинга исследований, помимо традиционных методов клинического и биохимического анализа крови, включал метод ПЦР в реальном времени с определением вирусной нагрузки для каждого патогена, а также иммунологическое тестирование с использованием проточной цитофлуориметрии.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов подтверждается адекватным использованием приемов статистического анализа, которые включали описательный, сравнительный непараметрический, регрессионный, ROC-анализ.

Научная новизна исследования

В результате выполнения исследований диссертанту удалось получить новые данные по информативности таких факторов риска как очередность поступления ВИЧ, ВГВ, ВГС в организм при суперинфицировании в разных сочетаниях, а также временного интервала между суперинфицированием разными патогенами, и установить их связь с другими инструментальными и лабораторными признаками инфекционного процесса.

Для суперинфекций ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ получен дополнительный набор лабораторных показателей, характеризующих особенности риска прогрессирующего течения фиброза печени, и предложен совокупный показатель риска (СПР), имеющий вид уравнений линейной регрессии и позволяющий определить принадлежность пациента к группе риска прогрессирующего течения фиброза печени.

Показано значение этих данных для выбора наиболее эффективных комбинаций препаратов для антиретровирусной терапии и противовирусной терапии хронических гепатитов с учетом особенностей суперинфекций ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГВ/ВГС.

Значимость для науки и практической деятельности

полученных соискателем результатов

Теоретическое значение проведенных исследований связано с подтверждением гипотезы о значении очередности поступления патогенов ВИЧ, ВГВ, ВГС в организм человека при коинфицировании этими вирусами как одного из способов прогнозирования прогрессирующего течения фиброзных изменений в печени при коинфекциях ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГС/ВГВ и как одного из перспективных направлений дальнейших исследований.

Что касается практической значимости работы, то следует еще подчеркнуть, что полученные данные адаптированы как для тех случаев, когда пациент находится под длительным наблюдением, так и для случаев первичного обращения пациентов. При этом, ориентируясь на алгоритмы исследования, предложенные диссертантом для каждого варианта суперинфицирования, удастся установить степень риска прогрессирования фиброза экстраполировать эти данные на оптимальную программу лечебных манипуляций.

Структура и содержание диссертации, её завершенность

и полнота изложения

Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу по материалам и методам исследования, три главы собственных исследований, заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа хорошо иллюстрирована (22 таблицы, 37 рисунков). Список литературы содержит 293 источника, в том числе 48 отечественных и 245 зарубежных.

Во введении диссертант корректно обозначает цели и задачи исследования, вытекающие из актуальности проблемы, характеризует новизну и практическую значимость исследования, формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре достаточно полно обсуждаются вопросы, связанные как с проблемой суперинфицирования в целом, так и с особенностями течения инфекционного процесса при различном сочетании патогенов – ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГС/ВГВ. Особое внимание уделяется течению фиброзного процесса в печени, влиянию препаратов противовирусного и, в частности, антиретровирусного действия при разных вариантах коинфекции. Обзор изложен хорошим литературным языком, при этом широко используются источники последних лет.

Глава по материалам и методам изложена лаконично, дает полное представление о группах исследования, критериях отбора данных, методах исследования.

Каждая из трех глав собственных исследований посвящена одному из вариантов суперинфекции, вызванных ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГС/ВГВ. В основе группировки данных лежат три основных признака – характер течения фиброза печени (прогрессирующий, стабильный, регрессирующий), очередность поступления возбудителей в организм пациента, срок между поступлением возбудителей. Все эти признаки позволили сформировать группы риска, различающиеся по степени риска с привлечением дополнительных данных. Показано прогностическое значение и значение для коррекции противовирусной терапии в зависимости от принадлежности пациента к группе риска.

Заключение и обсуждение как завершающий раздел исследования показывают соответствие полученных результатов данным научной литературы по каждой из задач исследования. Выводы соответствуют задачам исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен и оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, содержит характеристику основных этапов проведения исследования, выводы и рекомендации, проиллюстрирован 9 рисунками.

Написан грамотно, хорошим литературным языком, полностью соответствует тексту диссертации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний нет. Встречаются отдельные опечатки. На наш взгляд, в характеристику пациентов целесообразно было бы включить таблицу по способам их инфицирования разными патогенами, однако на выводах и рекомендациях по диссертации это не отразилось.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующий вопрос:

1. В каждый совокупный показатель риска как при ВИЧ/ВГС, так и при ВИЧ/ВГВ входит иммунологический показатель. Как Вы интерпретируете эти данные?
2. Как вы устанавливали очередность инфицирования пациентов вирусами ВИЧ и гепатитов В и С?
3. Какие пути передачи регистрировались наиболее часто при суперинфицировании ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС/ВГВ?

Заключение

Диссертация Феоктистовой Екатерины Петровны на тему: «Факторы риска и биомаркеры прогрессирующего течения фиброза печени при коинфекции вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены следующие задачи: выявлено неизвестное ранее влияние порядка суперинфицирования и сроков между суперинфицированием такими вирусными патогенами как ВИЧ/ВГС, ВИЧ/ВГВ, ВИЧ/ВГС/ВГВ на степень прогрессирования фиброза печени; установлено сочетание этих факторов с данными клинического и биохимического анализов крови, вирусной нагрузки каждого патогена, иммунофенотипическими признаками Т-лимфоцитов; для каждого вида суперинфицирования разработаны совокупные критерии, позволяющие прогнозировать риск прогрессирования фиброза печени для

случаев, когда этого не позволяют результаты прямого фибросканирования печени; создан алгоритм прогнозирования фиброза печени и определения направления наиболее оптимальной коррекции противовирусной терапии и других лечебных мероприятий для каждого варианта суперинфицирования. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Е.П. Феоктистовой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Феоктистова Екатерина Петровна заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Главный врач Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения

Ленинградской области «Центр
по профилактике и борьбе со СПИД и
инфекционными заболеваниями»

доктор медицинских наук, доцент



Ковеленов Алексей Юрьевич

Подпись доктора медицинских наук А.Ю. Ковеленова заверяю



«04» 03 2025 г.

Адрес: 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика 10-12, строение 11

Телефон: +7 (911) 927-65-68

E-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

с отзовом оригинала 10.03.2025г.