

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук профессора Гусева Дениса Александровича
о диссертации О. Е. Побегаловой: «Характеристики течения COVID-19 и
иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни**

Актуальность темы диссертации

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная глобальным распространением вируса SARS-CoV-2, оказала колоссальное влияние на жизнь людей во всех странах мира. Более 700 млн случаев заболевания зарегистрировано за период пандемии, из которых более 7 млн летальных исходов. Кроме того, ограничения, связанные с пандемией, существенно повлияли на ведение больных с различными хроническими заболеваниями, в том числе, на оказание помощи людям, живущим с ВИЧ.

В период напряженной борьбы с новым патогеном одним из ключевых вопросов стало определение групп риска тяжелого течения инфекции. Постепенная аккумуляция представлений о патогенезе COVID-19 позволила выделить в числе наиболее уязвимых лиц, имеющих хроническую патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы, больных онкологическими заболеваниями, пациентов с иммуносупрессией различного происхождения.

По этой причине в зоне особого внимания оказались пациенты с ВИЧ, число которых составляет около 39 млн человек во всем мире. Популяция больных ВИЧ-инфекцией представляет собой разнородную группу пациентов, значительно различающихся по степени выраженности иммунодефицита в зависимости от приверженности и эффективности антиретровирусной терапии (АРТ). В связи с этим, актуальной задачей здравоохранения является изучение особенностей течения COVID-19 в

отдельных подгруппах больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от иммунного статуса.

За период пандемии получены данные об активном мутационном процессе в геноме вируса SARS-CoV-2, приводящим к изменению его свойств. Резервуарами для накопления и отбора мутаций являются больные с длительной персистенцией возбудителя, что становится возможным у иммунокомпрометированных больных, иммунная система которых неспособна эффективно элиминировать вирус. В перспективе результаты, полученные в этом направлении, могут быть экстраполированы на другие респираторные инфекции.

Другим важным аспектом является проблема формирования постинфекционного иммунитета в условиях специфического клеточного иммунодефицита, что актуализирует поиск факторов, ассоциированных с эффективным гуморальным и клеточным иммунным ответом после перенесенного COVID-19.

Таким образом, предпринятая автором попытка изучения особенностей течения, формирования специфического иммунного ответа и исходов новой коронавирусной инфекции в условиях тяжелого иммунодефицита на примере коморбидности с ВИЧ-инфекцией безусловна актуальна и востребована для практической медицины.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научной работы ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова Минздрава России.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 287 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Диагностика новой коронавирусной инфекции и определение степени тяжести проведены

в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава РФ.

Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на течение COVID-19 были обследованы 136 госпитализированных пациентов (март-ноябрь 2020 года); выделены группы сравнения по степени иммунодефицита: пациенты с количеством CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл и с CD4-лимфоцитов ≥ 200 кл/мкл в крови.

У 170 больных ВИЧ-инфекцией дана оценка продолжительности вирусывыделения SARS-CoV-2. У 127 реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией исследованы титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2. У 21 пациента дана оценка клеточно-опосредованного иммунного ответа. Ценные данные о циркулирующих генетических вариантах SARS-CoV-2 получены методом полногеномного секвенирования у 43 пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Достаточный объем проведенных исследований, применение информативных, адекватных поставленным задачам методик обследования пациентов, статистическая обработка полученных данных с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 подтверждают достоверность полученных результатов. Выводы диссертации, основные научные положения и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

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

Впервые установлена низкая частота формирования титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией

после перенесенного COVID-19, как и клеточно-опосредованного иммунного ответа, при этом тяжесть течения COVID-19 и длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 не связаны с показателями специфического иммунного ответа.

Получены новые данные о значимой связи длительности персистенции SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией с тяжестью иммунодефицита (CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл). Соответственно установлена высокая частота (36%) длительного вирусывыделения SARS-CoV-2 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Основным фактором, влияющим на тяжесть течения COVID-19, частоту летальных исходов, длительное вирусывыделение SARS-CoV-2 и на формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией является выраженный иммунодефицит, измеряемый количеством CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл в крови.

Теоретическое значение имеют данные о возможной роли выраженного иммунодефицита в длительной персистенции SARS-CoV-2. Именно у пациентов с длительным вирусывыделением автором получены данные о мутационной активности SARS-CoV-2. Этот факт имеет как эпидемиологическое значение, так и патогенетическое. На примере ВИЧ-инфекции можно рассматривать особенность возбудителей ОРВИ в условиях любого выраженного иммунодефицита, также рассматривать тяжелый иммунодефицит как фактор неблагоприятного течения ОРВИ.

Выявленные особенности течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, особенно с выраженным иммунодефицитом, имеют практическое значение.

Риски тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией обосновывают обязательное назначение АРВТ первично или после прерванной терапии с целью коррекции иммунодефицита. Всем пациентам с коморбидностью, независимо от степени

тяжести COVID-19, показано назначение в ранние сроки противовирусной терапии.

Практическое значение имеет также обоснование обязательной иммунопрофилактики COVID-19 у коморбидных пациентов, так как иммунодефицит у больных ВИЧ-инфекцией значительно влияет на формирование специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2.

Внедрение и апробация результатов исследования

Результаты исследования были представлены и доложены на професинальных Всероссийских форумах и конференциях с международным участием в 2021 – 2023 гг).

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. акад. И.П. Павлова.

Оформление диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, имеет стандартную структуру – состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав с результатами исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Следует отметить, что обзор литературы, практически последних трех лет, содержит 24 отечественных и 129 – зарубежных источников. На основании анализа современной информации обзор обосновывает актуальность выбранной темы.

В главах, содержащих результаты собственных исследований, автор последовательно решает поставленные задачи. Фактический материал

содержится в 21 таблице, данные статистически обработаны с применением разных методов биостатистики. Дополняют информацию по результатам исследования 13 рисунков (диаграмм).

Глава 3. Характеристика течения и исходов COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита. В этой главе дана общая характеристика течения COVID-19 у госпитализированных больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Проанализированы данные по влиянию приема АРВТ и степени иммунодефицита на течение COVID-19 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Интересен анализ причин летальных исходов у коморбидных пациентов. Результаты определения генетических вариантов SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией, отличающиеся научной новизной.

Глава 4. Постинфекционный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. В ней представлены результаты определения титров вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один, три и шесть месяцев после COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. Также проанализированы показатели клеточно-опосредованного иммунного ответа на SARS-CoV-2 у реконвалесцентов COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Глава 5. Длительность вирусывыделения SARS-COV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. В главе представлена частота формирования длительного вирусывыделения SARS-COV-2 и проанализированы факторы, влияющие на длительную персистенцию вируса.

В заключении подведены итоги и обсуждение результатов исследования. Обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Автореферат и 8 опубликованных работ (из них 3 статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus), полностью отражают основные результаты исследования.

Замечания и вопросы.

Замечаний по содержанию работы нет. В тексте встречаются редкие опечатки.

В процессе рецензирования возникли вопросы:

1. Как влияло тяжелое течение COVID-19 на степень иммунодефицита у пациентов с ВИЧ-инфекцией?
2. Как оценивалась эффективность антиретровирусной терапии, назначенной пациентам с сочетанной инфекцией?
3. Какова тактика лечения больных с длительным вирусывыделением SARS-CoV-2

Возникшие по ходу рецензирования вопросы отражают интерес к выбранной теме, не имеют принципиального значения и нисколько не снижают общей, безусловно, положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Ольги Евгеньевны Побегаловой на тему: «Характеристики течения COVID-19 и иммунного ответа на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Дмитрия Анатольевича Лиознова, является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – на основе оценки течения COVID-19, длительности вирусывыделения и формирования специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2 обоснована оптимизация подходов к ведению больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, что имеет важное значение для инфекционных болезней.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункт 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент

главный врач Санкт-Петербургского государственного
бюджетного учреждения здравоохранения

«Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»

доктор медицинских наук, профессор

 Д. А. Гусев

19 октября 2023 года

Подпись главного врача СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная
больница имени С.П. Боткина», д.м.н., профессора Д.А. Гусева
подтверждаю:

Начальник отдела кадров СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная
больница имени С.П. Боткина»

 С.С. Коваль

191167 Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ КИБ им С.П. Боткина ул. Миргородская,
д.3, тел. 8(812)4097900, электронный адрес: kibbotkin@bk.ru; сайт
организации: <https://botkinaspb.ru>