

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Марченко Александра Николаевича на диссертационную работу
Питерского Михаила Валерьевича на тему «Общие закономерности,
региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции,
факторы риска и меры профилактики в ключевых группах»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.2.2 Эпидемиология**

Актуальность темы диссертационной работы

ВИЧ-инфекцию в настоящее время продолжают считать одной из ключевых задач общественного здравоохранения, несмотря на многолетний тренд снижения заболеваемости во всём мире и в Российской Федерации, благодаря значительным усилиям и привлечённым ресурсам. Количество новых случаев продолжает превышать число умерших пациентов от ВИЧ-инфекции, обеспечивая распространённость этого заболевания, увеличивая бремя социально-экономической значимости для общества и государства, что предполагает разработку новых стратегий для эффективного контроля эпидемии в группах риска.

Интенсивность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции характеризуется неравномерностью распределения в разрезе федеральных округов Российской Федерации. Выявление таких различий и закономерностей в вариативности всего многообразия мониторируемых показателей на основе риск-ориентированного подхода является основой для принятия управленческих решений при планировании ресурсов для оказания медицинской помощи и проведения профилактических программ.

Постепенный рост смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне высокой распространённости лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ требует оптимизации и масштабирования исследования в этом направлении, которые позволят обеспечить своевременную адаптацию терапевтических стратегий.

Адекватная антиретровирусная терапия является одним из наиболее эффективных профилактических мероприятий, снижающих вирусную нагрузку ВИЧ на популяцию в целом и в т.ч. в группах риска. Необходимо отметить, что именно эти группы в последние годы не обеспечены достаточным охватом профилактическими мероприятиями, что затрудняет контроль за распространением инфекции и требует оптимизации подходов к работе с такими контингентами.

В связи с этим диссертационная работа Питерского Михаила Валерьевича, посвященная выявлению общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, факторов риска для совершенствования программ профилактики в ключевых группах населения на основе риск-ориентированного подхода при осуществлении эпидемиологического надзора является чрезвычайно актуальной и значимой.

Учитывая актуальность и социальную значимость ВИЧ-инфекции, автором были сформулированы цель и задачи диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов определена достаточным объемом изученных и проанализированных материалов. Соискателем для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа в регионах Уральского федерального округа, охватившего 23 года, было использовано 113 форм статистического наблюдения, в ходе молекулярно-генетического мониторинга организовано обследование 223 пациентов с ВИЧ-инфекцией, в рамках социологических исследований проанализировано 2057 анкет лиц из групп риска. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием современных компьютерных программ.

Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам. Результаты исследования отражены в 18 публикациях, в том числе в 6-х статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных

перечнем научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности 3.2.2 Эпидемиология и доложены на многочисленных научных конференциях различного уровня.

Научная новизна полученных результатов

Впервые для регионов России входящих в состав Уральского федерального округа – одного из наиболее неблагополучных округов по ВИЧ-инфекции - проведён комплексный анализ целого спектра показателей характеризующих эпидемический процесс ВИЧ-инфекции с 1999 по 2021 гг. Выявлены региональные особенности, выразившиеся в различии показателей заболеваемости, смертности и распространённости в Свердловской области и в Ямало-Ненецком автономном округе, являющиеся предпосылкой для риск-ориентированного подхода к оценке факторов, влияющих на развитие эпидемиологической ситуации.

На основе анализа динамики показателей регионов со значительным различием интенсивности эпидемического процесса определены общие предикторы, связанные с улучшением эпидемиологической ситуации: общий охват освидетельствованием на ВИЧ, доля обследованных лиц из контингентов среднего и высокого риска, охват лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, антиретровирусной терапией.

В данной диссертационной работе впервые для Уральского федерального округа на крупной репрезентативной выборке охарактеризованы циркулирующие штаммы ВИЧ. Установлено доминирование суб-субтипа A6, стабильная динамика циркуляции рекомбинантных штаммов (CRF03_A6B, CRF02_AG, CRF63_02A6). В более трети изолятов выявлено близкое генетическое родство со штаммами ВИЧ из стран постсоветского пространства и из стран дальнего зарубежья. Установлено, что в геномах ВИЧ, выделенных от пациентов с вирусологической неэффективностью лечения, наиболее распространёнными мутациями лекарственной устойчивости являются аминокислотные замены M184V, G190S, K103N, K101E, а резистентность

высокого уровня выявляется преимущественно к Невирапину, Эфавирензу, Эмтрицитабину и Ламивудину.

Благодаря новому персонализированного подходу к выявлению факторов риска заражения ВИЧ установлено, что шанс инфицирования ВИЧ у осужденных, употребляющих инъекционные наркотики в 13 раз выше, в то время как рискованное половое поведение повышает шанс заражения только в 1,5 раза. Установлено, что шанс инфицирования у секс-работниц, допускающих отсутствие барьерных средств защиты выше в 9,3 раза, а при отказе от использования лубрикантов в 3,2 раза. Выявлен ряд факторов, негативно влияющих на приверженность к антиретровирусной терапии: употребление наркотиков, отсутствие квалифицированных специалистов при проведении послетестового консультирования. Кроме того, установлена зависимость между приверженность к терапии и финансовым положением пациента – чем хуже финансовое положение, тем ниже приверженность.

Для учреждений пенитенциарной системы представлен научно обоснованный комплекс профилактических мероприятий, включающих создание трёхуровневой системы входного контроля для выявления ВИЧ; анкетирование при проведении дотестового консультирования; послетестовое консультирование ВИЧ-положительных пациентов квалифицированным специалистом и «равным» консультантом; определение генотипической резистентности ВИЧ у лиц из группы ПИН на стадии 4В; индивидуальное консультирование и обучение безопасному поведению, среди ВИЧ-инфицированных персонализированный подход по оценке приверженности к приему АРВП на основе новой разработанной математической модели расчета; повышение приверженности к АРТ лиц, содержащихся в исправительных учреждениях и следственных изоляторах и расширение их рациона питания, а также организация межведомственного сопровождения ВИЧ-инфицированных лиц, освободившихся из мест лишения свободы и активное привлечение социально-ориентированных некоммерческих организаций, с проведением

социологических исследований с экспресс-тестированием на ВИЧ и анкетированием с использованием специально разработанных анкет.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

В представленной работе соискателем дано комплексное описание эпидемического процесса на одной из самых неблагополучных территорий Российской Федерации, в Уральском федеральном округе за 23 года, включая новые данные об уровне заболеваемости, смертности, распространенности и показателях, характеризующих эффективность профилактических мероприятий: общий охват освидетельствованием на ВИЧ, обследование контингентов высокого риска, охват антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих под диспансерным наблюдением, а также представлен анализ генетических особенностей, распространенности мутаций лекарственной устойчивости и генотипической резистентности штаммов ВИЧ, циркулирующих на изучаемой территории.

Научно обоснована необходимость внедрения риск-ориентированного подхода к оценке заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции на основе ранжирования территорий субъектов РФ, разработан подход к созданию математической модели краткосрочного прогноза заболеваемости на основе нейронной сети. Несомненно, реализация данных предложений поможет эпидемиологам принимать управленческие решения по планированию профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Разработаны новые подходы к проведению «полевых» эпидемиологических исследований в группах риска с активным привлечением социально-ориентированных общественных организаций, использованием современных IT-платформ для персонализированного подхода, что нашло успешную реализацию при выявлении факторы риска заражения и передачи ВИЧ среди лиц, освободившихся из мест лишения свободы и в группе секс-работниц. Разработана математическая модель на основе логистической регрессии оценки вероятности низкой приверженности к антиретровирусной терапии.

По результатам молекулярно-генетических исследований в GenBank и в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (компонент Платформы агрегирования результатов расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний «VGARus») депонированы фрагменты генома изолятов ВИЧ-1, выделенных от 223 пациентов, а также данные анамнеза, что в совокупности позволит использовать эти данные при проведении филогенетических исследований, а также при расследовании случаев заражения ВИЧ-инфекцией в регионах Уральского федерального округа.

Для оптимизации молекулярно-генетического мониторинга соискателем разработан и должным образом зарегистрирован целый ряд программ для ЭВМ, а также вэб-сервис для учреждений Роспотребнадзора и ФСИН России, внедрение которого в практическую деятельность позволит повысить эффективность и объём проведения молекулярно-генетического мониторинга за резистентностью ВИЧ.

Разработанный проект методических рекомендаций «Профилактика ВИЧ-инфекции в учреждениях, осуществляющих наказание в виде лишения свободы», адаптированный к специфическим условиям мест лишения свободы, обеспечит необходимую методическую основу для реализации требований санитарного законодательства по профилактике ВИЧ-инфекции сотрудниками медико-санитарных частей и лечебно-исправительных учреждений ФСИН России.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор лично принимал участие во всех этапах диссертационной работы, разработал дизайн исследования, организовал сбор материала и сопутствующую информацию о пациентах. Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования. Диссертантом самостоятельно проведен анализ научных публикаций, нормативных документов и всех полученных в ходе диссертационного исследования результатов.

Структура и основное содержание диссертации

Диссертационная работа Питерского М.В. включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и два приложения. Работа изложена на 214 страницах машинописного текста иллюстрирована 19 таблицами и 49 рисунком. Список литературы содержит 222 источника, из которых 70 отечественных и 152 зарубежные публикации.

Во введении автором показаны актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, представлено личное участие автора в получении результатов, внедрение результатов исследования в практику.

В первой главе «Обзор литературы» приводится общая характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации, представлены данные о современном состоянии проблемы организации профилактических и противоэпидемических мероприятий в группах риска.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведена характеристика и объем материалов диссертационного исследования, подробно описаны методы, которые были использованы для достижения цели и решения поставленных задач.

В третьей главе, посвященной изучению общих закономерностей и региональных особенностей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости, распространённости, смертности, проведено ранжирование регионов по уровню эпидемического благополучия. Установлено, что заболеваемость, смертность и распространённость ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе имеют

тенденцию к росту, при этом динамика заболеваемости демонстрирует 15-17 летнюю периодичность локальных максимумов в зависимости от интенсивности эпидемического процесса. Выявлена существенная разница в показателях интенсивности эпидемического процесса между Свердловской областью и ЯНАО: по СМУ заболеваемости в 3,1 раза, распространенности в 2,8 раза, смертности в 11,5 раз. На примере указанных регионов показано, что разницу в интенсивности эпидемического процесса предопределили такие предикторы как охват освидетельствованием на ВИЧ (23,6% в 2021 году в Свердловской области против 34,9% в ЯНАО), доля обследованных лиц из контингентов среднего и высокого риска (48,5% в Свердловской области против 77,9% в ЯНАО), охват антиретровирусной терапией лиц, состоящих на диспансерном наблюдении (55,7% в Свердловской области против 64,4% в ЯНАО).

Автором показано, что с использованием нейронных сетей сформирован прогноз заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области до 2030 года: прогнозируемый уровень к 2030 году составит 79,0‰ с подъёмом заболеваемости в 2026 году до 158,1‰.

В четвертой главе представлено филогенетическое положение 223 изолятов ВИЧ, от пациентов из Уральского федерального округа, относительно штаммов ВИЧ, циркулирующих в России и за рубежом. Описаны разработанные и внедрённые программные продукты для автоматизации и стандартизации технологических процессов, выполняемых при осуществлении эпидемиологического надзора за резистентностью ВИЧ. Установлено, что доминирующим геновариантом является суб-субтип А6, выявленный в 90,6%, субтип В выявлен в 2,2%, на долю рекомбинантных форм пришлось 7,2%. Для 36,3% изолятов ВИЧ найдены генетически близкие (генетическая дистанция менее 5%) штаммы из стран, с высоким потоком трудовой миграции и для 31,8% изолятов найдены близкородственные штаммы из стран Евросоюза. Распространённость мутаций лекарственной устойчивости среди пациентов с вирусологической неэффективностью лечения составила 64,6%, генотипическая

резистентность высокого уровня к антиретровирусным препаратам выявлена в 56,1% образцов.

В пятой главе представлены новые подходы к совершенствованию социологических исследований по изучению основных факторов риска распространения ВИЧ-инфекции. Новые подходы заключались в проведении анкетирования «равными» консультантами осужденных лиц в течение короткого (до 12 месяцев) промежутка времени после освобождения из-под стражи, применения интернет-платформ для сбора анкетных данных, обобщение данных анкетирования с использованием логистической регрессии и формирование возрастных групп методом кластеризации. Дана оценка результатов 4-х полевых исследований лиц, освободившихся из мест лишения свободы, секс-работниц и лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. Установлен высокий уровень распространённости ВИЧ-инфекции в обследованных группах риска: 59,9% – в группе бывших заключенных и 4,1% – в группе секс-работниц со статистически значимой тенденцией к росту поражённости ВИЧ-инфекцией с увеличением возраста. Выявлен значимый фактор заражения ВИЧ - употребление инъекционных наркотиков у 94,3% ВИЧ-инфицированных осужденных. После освобождения из мест заключения 96,4% женщин и 22,7% мужчин имели половые контакты без использования барьерных средств контрацепции. Установлено, что на приверженность к лечению в местах лишения свободы оказывает существенное влияние дополнительное питание, давность инфицирования, негативная оценка антиретровирусной терапии, а после освобождения – финансовое положение и наркозависимость.

В шестой главе описан научно обоснованный комплекс профилактических мероприятий, оптимизированных для исправительных учреждений и воздействующий на все три звена эпидемического процесса. Разработана трёхуровневая система входного контроля для выявления ВИЧ-инфицированных осужденных, предусмотрен персонализированный подход по оценке приверженности к приему антиретровирусных препаратов. Для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции разработан комплексный подход, включающий

консультирование, обучение безопасному поведению, мероприятия по изъятию/обезвреживанию объектов, способствующих передачи ВИЧ, оценку уровня информированности осужденных, исследование факторов риска инфицирования при проведении дотестового консультирования. Предусмотрена организация межведомственного взаимодействия для обеспечения преемственности программ профилактики ВИЧ-инфекции после освобождения из мест лишения свободы.

В заключении подводится краткий итог проведенного автором исследования.

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

Автором сформулированы вполне конкретные практические рекомендации, а также обозначены перспективы дальнейшего исследования темы.

В приложениях диссертантом представлены формы анкет по выявлению факторов риска заражения ВИЧ среди мужчин, освобожденных из-под стражи, среди осужденных мужчин с ВИЧ-инфекцией и среди секс-работниц.

Диссертация Питерского М.В. 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 и заслуживает положительной оценки. Автореферат и публикационные работы в полной мере отражают основное содержание работы и положения, выносимые на защиту. Оформление диссертации и автореферата логично и понятно. Рукопись написана грамотным литературным языком.

Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению диссертационной работы и автореферата к Питерскому М.В. не имеется. Но в дискуссионном плане прошу автора ответить на следующие вопросы:

1. Уважаемый Михаил Валерьевич, Вами установлено, что приверженность ВИЧ-инфицированных к приему АРВП выше у лиц с хорошим финансовым положением, а также среди ВИЧ-инфицированных осужденных, получающих дополнительное питание. Как Вы можете объяснить влияние указанных факторов на приверженность к лечению? Каким образом на практике можно реализовать найденные Вами закономерности? Каковы могут быть источники финансирования этих мероприятий?

2. Для проведения эпидемиологического анализа в центрах профилактики и борьбы со СПИД, Управлениях Роспотребнадзора, Центрах гигиены и эпидемиологии Вы предлагаете использовать нейронные сети с радиально базисной функцией. Как быстро можно реализовать эту рекомендацию и какие для этого потребуются ресурсы?

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа Питерского Михаила Валерьевича на тему «Общие закономерности, региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, факторы риска и меры профилактики в ключевых группах» соответствует паспорту научной специальности 3.2.2 Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 5 и 6 паспорта научной специальности 3.2.2 Эпидемиология.

Заключение

Таким образом, диссертация Питерского Михаила Валерьевича на тему «Общие закономерности, региональные особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, факторы риска и меры профилактики в ключевых группах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований решена актуальная задача по оптимизации комплекса профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения на основе риск-ориентированного эпидемиологического надзора, включающего новые подходы к анализу общих и

региональных особенностей проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, генетической характеристике циркулирующих штаммов ВИЧ-1 и выявлению основных факторов риска, что имеет существенное значение для теории и практики эпидемиологии.

По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности полученных результатов и положений диссертационная работа Питерского Михаила Валерьевича полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции от 16.10.2024 N 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Питерский Михаил Валерьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.2 Эпидемиология.

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 64.1.010.01.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.02.02 - Эпидемиология),
доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии
ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Марченко Александр Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента Марченко Александра
Николаевича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
К.М.Н.

Платицына Светлана Владимировна

«04» апреля 2025 г.
МП

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская д. 54.
Тел. +7 (3452) 690-700, E-mail: tgmu@tyumsmu.ru