

О Т З Ы В

официального оппонента – профессора кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ доктора медицинских наук профессора Гусева Дениса Александровича о научно-практической значимости диссертации Сизовой Наталии Владимировны на тему: «Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности. Распространение вируса иммунодефицита человека в Российской Федерации, увеличение кумулятивного числа случаев ВИЧ-инфекции, выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию, профилактика распространения и вопросы лечения зараженных лиц являются не только медико-социальной, но и важнейшей демографической проблемой.

В настоящее время темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции как в мире, так и в отдельных регионах, замедлились. При этом изменились клинические проявления заболевания у вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц. Постоянно меняются показатели сроков инфицирования и тяжесть клинических проявлений; возрастной, половой и социальный состав пациентов. Параллельно развитию эпидемического процесса непрерывно совершенствуются и методы лечения заболевания, предлагаются все новые и новые медикаментозные средства высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которая как мощный эволюционный фактор может привести к изменению циркулирующих генотипов ВИЧ. В противовес применяемым препаратам с каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ. Появление первичной резистентности ВИЧ является неблагоприятным последствием для общественного здравоохранения. При этом специфические характеристики вируса, динамика его изменчивости во многом определяются региональными особенностями распространения эпидемии, характером проводимой антиретровирусной терапией, популяцией ВИЧ-инфицированных. Данная ситуация диктует необходимость проведения широких исследований в привязке к конкретным условиям обитания человека, географическому положению, историческому и культурному менталитету.

На сегодняшней день именно региональные особенности распространения ВИЧ-инфекции, клинические проявления болезни и характеристика проводимой антиретровирусной терапии с ее нежелательными побочными реакциями являются предметом пристального внимания исследователей во всем мире. В этой

связи, избранная автором тематика диссертационного исследования актуальна и востребована для инфекционных болезней.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы, их достоверность. Поставленная автором цель, в целом, отражает суть диссертационного исследования, требует конкретизации. Решение поставленных в работе задач соответствует цели исследования, полно представлено в выводах. Результаты работы основаны на изучении особенностей клинико-иммунологического статуса большого числа пациентов – 4447 человек. Всё это позволило автору дать характеристику особенностей течения ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и прогнозировать ее развития в регионе.

В работе использовались современные методы исследования. В период наблюдения проводились неоднократные обследования больных, оценивались клинические, вирусологические и иммунологические показатели, а также результаты ВААРТ. Обследование проводилось в соответствии со стандартом медицинской помощи, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России № 474 от 09.07.2007 г. Комплексное обследование больных проводилось в амбулаторном режиме.

Антиретровирусное лечение осуществлялось по схемам ВААРТ, то есть одновременно назначались три противовирусных препарата. При применении антиретровирусной терапии выполнялись основные задачи клинико-лабораторного наблюдения: оценка течения ВИЧ-инфекции, эффективность и безопасность схем проводимой терапии, выявление сопутствующих и оппортунистических заболеваний.

Все данные накапливались и обрабатывались с помощью пакета прикладных программ STATISTICA for Windows 9,0. Был применен метод математического моделирования для анализа вероятных сценариев циркуляции различных субтипов и фармакорезистентных форм вируса в Санкт-Петербурге.

Достаточный объем наблюдений и проведенных исследований, применение современных методик, адекватных поставленным задачам, глубокая всесторонняя статистическая обработка полученных результатов обосновывают достоверность научных положений, выдвигаемых автором, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна представленной работы заключается в нескольких аспектах. Это касается как самой формы проведения исследования, так и непосредственно полученных результатов исследования.

Автором впервые проведен длительный мониторинг по изучению клинических проявлений ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге, дана оценка эффективности длительного диспансерного наблюдения. Показано, что период наблюдения охватывает временной промежуток от первых спорадических случаев заболевания в регионе, пика эпидемии до начала регрессии эпидемического

процесса. Также впервые проведен анализ клинико-иммунологического статуса пациентов на разных этапах эпидемии. Оценена динамика инфекционного процесса на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии и длительного диспансерного наблюдения.

Впервые изучен уровень первичной резистентности ВИЧ в Санкт-Петербурге, установлена частота возникновения вторичной фармакорезистентности и риски формирования лекарственной устойчивости с учетом стадии и тяжести заболевания, приверженности пациента к лечению и используемых схем фармакотерапии антиретровирусными препаратами.

В диссертации впервые проведена оценка стоимости прямых затрат на лечение больных с ВИЧ-инфекцией на различных стадиях инфекционного процесса. Определены пути оптимизации медицинских затрат на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

Несомненный интерес и новизну представляют результаты антиретровирусной терапии, представленные в работе. Соискателем получены важные клинические результаты, связанные с применением индивидуального подхода в выборе ВААРТ, характеризующие повышение эффективности ведения больных с ВИЧ-инфекцией, снижение частоты осложнений и побочных реакций, уменьшение риска формирования фармакорезистентных штаммов вируса.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Полученные автором данные имеют существенное значение, как для науки, так и для практической медицины.

Соискатель показала, что острота проблемы медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге обусловлена тем, что большинство пациентов инфицировалось ВИЧ в 1997 – 2001 гг. и в настоящее время значительная часть больных ВИЧ-инфекцией страдает тяжелыми вторичными и оппортунистическими заболеваниями, что осложняет проведение ВААРТ и резко удорожает процесс лечения.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в формировании регистра первичной фармакорезистентности ВИЧ к основным применяемым в Санкт-Петербурге препаратам, разработана математическая модель прогноза формирования устойчивых штаммов на среднесрочную перспективу, что позволяет планировать и оптимизировать терапию с учетом индивидуальных особенностей больного, состояния иммунной системы и вирусной активности.

Полученные результаты исследования позволяют углубить знания о причинах и характере нежелательных побочных реакций ВААРТ, разработать стратегию назначения схем первой линии, замены противовирусных препаратов и внедрения терапевтического мониторинга лекарственных средств в целях профилактики долгосрочной токсичности.

На основе анализа факторов формирования лекарственной устойчивости предлагаются обоснованные конкретные методики для замедления и предотвращения возникновения вторичной фармакорезистентности к препаратам различных групп.

Изучение первичной резистентности и математическая модель ее появления на среднесрочную перспективу позволили определить экономическую базу для применения теста на резистентность перед назначением ВААРТ и выработать стратегию мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ в Санкт-Петербурге.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области инфекционных болезней.

Структура и содержание работы.

Диссертационное исследование изложено на 277 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, научных и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 372 отечественных и зарубежных источника. Работа проиллюстрирована 57 таблицами и 54 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Цель исследования требует уточнения и конкретизации, задачи соответствуют определенной цели. Принципиальных замечаний по этому разделу нет.

В главе первой "Обзор литературы" автор отражает широкий спектр исследований, выполненных в мире по данному вопросу. Изложенные данные полностью подтверждают актуальность и научную новизну темы исследования. Обзор литературы написан хорошим языком, легко читается.

Методическая часть работы подробно изложена во второй главе "Материалы и методы". Методы статистической обработки аргументированы, адекватны поставленным задачам.

Разделы диссертации, касающиеся результатов собственных исследований, имеют сходное структурное построение. В них дана развернутая комплексная эпидемиологическая, клинико-лабораторная, включая молекулярно-биологическую и иммунологическую, характеристика больных ВИЧ-инфекцией в динамике заболевания, результаты антиретровирусной терапии с фармакоэкономическим анализом и оценкой лекарственной устойчивости в Санкт-Петербурге.

Обсуждение представляет собой резюме разделов главы собственных исследований, а также сравнительный анализ полученных результатов с данными других ученых.

Выводы работы вытекают из данных, полученных автором. Основные материалы диссертации опубликованы в 37 научных работах (18 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ). Печатные работы и автореферат отражают основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования внедрены в практическую работу кафедры социально-значимых инфекций СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (190103 Санкт-

Петербург, наб. Обводного канала, д.179, E-mail: m9045587831@yandex.ru), Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (190103 Санкт-Петербург, наб. Обводного канала д.179 aidscenter@zdrav.spb.ru), Мурманского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (183950 г.Мурманск ул. Траловая д.47, E-mail: mail@murmanids.ru), Вологодского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями » (160002 Вологда ул.Щетинина 17a antispid@vologda.ru) , Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области (197101 Санкт-Петербург, ул. Мира д.16, E-mail: len-obl-spid@peterlink.ru).

В дальнейшем, материалы диссертации могут найти широкое применение во всех специализированных центрах для лечения больных ВИЧ-инфекцией, а также в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Замечания и вопросы.

1. Цель исследования требует конкретизации и соответствия названию диссертации.

2. В диссертации указано, что работа выполнена в Санкт-Петербургском городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, а по данным автореферата работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

3. Оформление диссертации не соответствует ГОСТ 7.0.11—2011. «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления», требуют переработки таблицы, рисунки, шрифт, библиографическое оформление работы.

4. На автореферате не правильно указан шрифт специальности (14.00.09).

Замечания носят непринципиальный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Также имеется несколько вопросов к автору.

По Вашим данным фармакорезистентность в структуре неудач ВААРТ наблюдалась у 29,9% больных. В этой связи, возникает два вопроса:

1. На каких сроках ВААРТ наблюдалась лекарственная устойчивость? На фоне использования каких схем АРТ фармакорезистентность развивалась быстрее, а каких медленнее? Какая была дальнейшая тактика ведения больных с лекарственной устойчивостью?

2. Каковы были причины неэффективности ВААРТ у остальных 70,1% больных? На каких сроках АРТ регистрировалась неэффективность у данных пациентов? Какая была дальнейшая тактика ведения этих больных?

Заключение

Диссертационная работа Сизовой Наталии Владимировны «Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса», выполненная при научном консультировании академика РАН заслуженного деятеля науки РФ доктора медицинских наук профессора Белякова Николая Алексеевича является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена крупная актуальная проблема оптимизации лечения ВИЧ-инфицированных больных, имеющая важное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, новизне проведенных исследований, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Гусев Денис Александрович – доктор медицинских наук профессор
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего профессионального образования Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
Профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской
паразитологии и тропических заболеваний)

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, тел. 8(812)2923273,
www.wmeda-mil.ru, otdel.npkinir@mail.ru

24 ноября 2014 г.

Подпись профессора Гусева Д.А. заверяю

Начальник отдела кадров
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ



Д.Е. Гусев