

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сизовой Наталии Владимировны на тему «Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа Сизовой Н.В. посвящена актуальной и исключительно важной проблеме, так как ВИЧ-инфекция широко распространена на территории России. На начало октября 2014 г. диагноз ВИЧ-инфекции был установлен более чем у 870 000 граждан России. С момента появления ВИЧ-инфекции были достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении этого заболевания, что позволило сохранить сотни тысяч жизней и приостановить быстрый рост эпидемии во многих странах. Вместе с тем, среди вновь выявленных пациентов ежегодно увеличивается доля лиц находящихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что требует постоянного совершенствования системы оказания помощи этим больным, а также ежегодного увеличения финансирования.

Комбинированную антиретровирусную терапию (АРВТ) в России начали применять с 1997 г., а с 2005-2006 гг. начали ее широкое использование. Эффективность АРВТ в значительной степени зависит от качественного диспансерного наблюдения и приверженности пациентов терапии. При неполном соблюдении предписаний врача по приему лекарственных препаратов существует высокая вероятность развития устойчивости ВИЧ к ряду антиретровирусных средств, которая, в свою очередь, приводит к неэффективности лечения и может обусловить передачу резистентного вируса другим лицам. Отсутствие в настоящее время первичной резистентности ВИЧ в России связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2006 г. и

коротким периодом применения моно- и ди-терапии. Вместе с тем циркулирование первично резистентных штаммов в России является лишь вопросом времени. Появление резистентных штаммов ВИЧ повлечет за собой существенное увеличение расходов на лечение, поскольку схемы АРВТ первой линии будут неэффективны, а стоимость схем второй линии – существенно выше.

Таким образом, на современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции необходимо сформировать новый подход к диспансеризации пациентов, оценки их клинического состояния, своевременности назначения АРВТ и обосновать ресурсное обеспечение этих мероприятий, что и определяет несомненную актуальность избранной автором темы исследования.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Новизной исследования является то, что впервые в отечественной практике на основании анализа клинико-иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии и сроках заболевания после лабораторного обнаружения ВИЧ дана оценка эффективности длительного диспансерного наблюдения (более 12 лет), что позволяет планировать и оптимизировать терапию с учетом индивидуальных особенностей больного, состояния иммунной системы и вирусной активности.

Н.В. Сизовой на основе сформированной базы данных проведен анализ распространения первичной фармакорезистентности ВИЧ к основным применяемым в Санкт-Петербурге антиретровирусным препаратам и разработан прогноз формирования устойчивых резистентных штаммов на среднесрочную перспективу. Кроме того, автором установлены частота

возникновения вторичной фармакорезистентности и риски формирования устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Впервые в России в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции была проведена оценка стоимости прямых затрат на лечение и определены пути их оптимизации.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Представленное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов исследования, что позволило диссертанту решить поставленные задачи. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждены данными клинико-лабораторных методов обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией. Для анализа вероятных сценариев циркуляции различных субтипов и фармакорезистентных форм вируса в Санкт-Петербурге автор использовал метод математического моделирования.

Использование современных статистических программ в обработке полученных автором результатов исследования не вызывает сомнений в их достоверности.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Н.В. Сизовой показано, что индивидуализация тактики АРВТ повышает эффективность лечения и снижает частоту осложнений и побочных реакций, что, в свою очередь, приводит уменьшению риска формирования фармакорезистентных штаммов вируса.

На основании анализа причин и характера нежелательных явлений, связанных с АРВТ, автором были предложены подходы к назначению схем лечения первой линии и их замены.

Оценка частоты первичной резистентности и разработка математической модели ее появления на среднесрочную перспективу позволили Н.В. Сизовой определить экономическую базу для применения теста на резистентность перед назначением терапии и выработать стратегию мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ в регионе.

Автором определены факторы формирования лекарственной устойчивости и предложены методы для замедления и предотвращения возникновения вторичной фармакорезистентности к препаратам различных групп.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 277 страницах текста машинописного формата, включая список литературы. Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четырех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, научных и практических рекомендаций, списка литературы. Работа проиллюстрирована 57 таблицами, 54 рисунками, а также клиническими примерами.

В разделе «Введение» автор отражает актуальность и аспекты выполненного исследования. Исходя из актуальности современных направлений в области изучения проблемы развития эпидемии ВИЧ-инфекции, особенностей диспансеризации пациентов, оценки их клинического состояния и своевременности назначения АРВТ были сформулированы цель и задачи диссертационной работы Сизовой Н.В.

Целью исследования было повышение качества и эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных на основе оценки клинических, иммунологических и вирусологических проявлений на разных стадиях развития эпидемии, путем определения наиболее эффективных схем

антиретровирусной терапии, предотвращения и купирования побочных эффектов применяемой терапии с учетом особенностей течения заболевания.

Четко сформулированные диссертантом 6 задач полностью отражают суть исследования.

Обзор литературы составлен на основании анализа 372 источников, в том числе 97 русскоязычных и 275 иностранных, по современному состоянию проблемы медицинских и социальных аспектов ВИЧ-инфекции, генетического разнообразия ВИЧ и особенности мутаций, в том числе мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, особенностям клинических проявлений ВИЧ-инфекции на ранних и поздних стадиях заболевания, диагностике ВИЧ-инфекции, проблемам современной АРВТ, а также фармакоэкономическим аспектам лечения. Обзор литературы читается с интересом. Вместе с тем, необходимо отметить, что раздел диссертации, посвященный обзору литературы, занимает более 50 страниц, и в ряде подразделов излишне подробен. Так, детально изложено описание строения вируса и иммунопатогенез заболевания, которые не имеют прямого отношения к теме диссертационной работы.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, характеристика обследованных групп пациентов, приведено подробное описание методов исследований, являющихся современными и соответствующими цели исследования. Также необходимо отметить, что излишне подробно описаны стандартные методы исследования (иммуноферментный анализ, иммунный блотинг, проточная цитометрия, полимеразная цепная реакция). Автор вполне мог ограничиться ссылкой на описание этих методов в литературе.

Следует отметить, что в ходе работы были обследованы 4447 ВИЧ-инфицированных пациентов. Для оценки диспансерного наблюдения автором методом случайной выборки было отобрано 1133 амбулаторные карты пациентов: 115 - за период 2000-2002 гг., 300 - 2006 г. и 718 - 2010-13 гг. У

129 больных длительность диспансерного наблюдения составила более 12 лет. В группу больных, которым впервые в 2011 г. была назначена АРВТ, вошли 1180 пациентов. У 696 пациентов схема АРВТ была изменена. У 1104 больных был определен генотип ВИЧ, а у 107 человек, получавших АРВТ, - исследована резистентность вируса к препаратам. Группу сравнения составили 98 пациентов, находящихся на комбинированной антиретровирусной терапии и не имеющих какой-либо резистентности ВИЧ.

Раздел результаты исследования состоит из 4 глав, в которых изложены данные, полученные в ходе обследования пациентов, и их статистическая обработка.

В главе 3 дана характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге. К началу 2014 года зарегистрировано 47 104 ВИЧ-инфицированных жителей Санкт-Петербурга. На современном этапе эпидемии (2010-2013 гг.) отмечено нарастание доли полового пути передачи ВИЧ и как следствие – феминизация эпидемии. Среди пациентов, вставших на диспансерный учет в эти годы, основная масса больных была в возрастной группе 30–39 лет. В 2013 г. на диспансерном наблюдении в центре СПИД г. Санкт-Петербурга состояло около 24 000 пациентов. Сегодня более половины пациентов (53,5%), встающих на диспансерный учет, имеют ВИЧ-инфекцию в стадиях вторичных проявлений. В 2010–2013 годы у 58,4% больных, вставших на учет, количество CD4-лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл. Вместе с тем, следует отметить, что в 2013 г. определение показателей иммунного статуса было проведено только 67% больных, состоящим на диспансерном учете.

Н.В. Сизовой было установлено, что на современном этапе 18,3% больных встают на диспансерный учет через 5 лет, а 6,2% - через 10 лет после выявления у них ВИЧ-инфекции. У 81,2% пациентов, вставших на учет через 10 лет после лабораторного выявления ВИЧ, имели продвинутые стадии ВИЧ-инфекции.

У 82,4% больных основной причиной несвоевременной постановки на диспансерный учет в начале 2000-х годов было активное употребление наркотиков, тогда как в 20010-2011 гг. – у 43%.

Для оценки диспансерного наблюдения автор выделил группу из 129 пациентов, вставших на диспансерный учет в 2000–2002 годах. Первую подгруппу составили пациенты с высокой приверженностью к диспансерному наблюдению, которые регулярно проходили обследование, после назначения им АРВТ и терапию не прерывали. Вторая группа была со средним уровнем приверженности к диспансерному наблюдению. Эти пациенты проходили обследование с интервалом в 1–3 года и прерывали назначенную им терапию. Третья группа – больные с низким уровнем приверженности к диспансерному наблюдению, которые либо сразу пропали из-под наблюдения после постановки на учет, либо являлись на диспансерное обследование с интервалом в несколько лет. К 2013 г. диагноз СПИДа был установлен 8,3% больным 1 группы и 63,6% - второй. При этом у больных 2 группы в 90% случаев число CD4-лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл, а у больных 1 группы – 24,3%.

Глава 4 посвящена особенностям современной антиретровирусной терапии. Среди 1180 больных, которым в 2011 г. была назначена АРВТ, 97,6% пациентов имели ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных проявлений, в том числе 18,2% - находились на стадии СПИДа, у 48,1% пациентов количество CD4+-лимфоцитов было менее 200 клеток/мкл, а у 18,6% - менее 100 клеток/мл. Схемы первой линии терапии включали 2 препарата из группы НИОТ, а в качестве третьего препарата 43,8% больных получали ННИОТ, а 54,7% - ингибиторы протеазы ВИЧ. Автором был проведен анализ частоты и причин изменения первоначальной схемы лечения. Так, в течение 2011 г. почти 16% больных была изменена схема лечения. Основными причинами для изменения терапии были развитие

нежелательных явлений, связанных с лечением (73,7%), и необходимость назначения терапии хронического гепатита С (11,8%).

В главе 5 Н.В. Сизовой был проведен расчет прямых медицинских затрат на одного пациента, которые состояли из стоимости затрат на лабораторное обследование и назначенную схему АРВТ, на инструментальное обследование и медицинское сопровождение, а также на лечение возможных оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний. При этом доля затрат на противовирусные препараты составляла около 70%. Автором подсчитано, что годовая стоимость схем первой линии АРВТ варьировала от 40 000 до 264 000 рублей, а схем второй линии – превышала 350 000 рублей. Стоимость схем резерва была в 3–5 раз выше, чем схемы АРВТ второй линии, и составляла от 900 000 рублей до 1 300 000 рублей в год.

При наличии у больного ВИЧ-инфекции стадии СПИДа прямые медицинские затраты в 3–4 раза превышали затраты на больных, получавших АРВТ на более ранних стадиях заболевания.

В главе 6 автор анализировал распространенность различных субтипов ВИЧ и показал, что в Санкт-Петербурге доминирует субтип A1 (86,7%). Субтип В выявляли у 10,7% пациентов.

Проведенный анализ лекарственной устойчивости 111 образцов крови, полученных от пациентов, ранее не получавших АРВТ, показал, что ни в одном случае мутации ЛУ обнаружены не были. Кроме того у 993 пациентов, получавших АРВТ и имевших вирусологическую неудачу, был проведен также анализ резистентности ВИЧ. Мутации ЛУ были выявлены в 29,9% случаев. Из них у 80% больных были обнаружены мутации ЛУ к НИОТ; у 64% – к ННИОТ и у 20% – к ИП. При этом у 59% пациентов была выявлена резистентность ВИЧ сразу к двум группам препаратов, а у 3,7% – к препаратам трех классов. Высокая распространенность мутаций устойчивости к ННИОТ и частое сочетание фармакорезистентности

одновременно к НИОТ и ННИОТ связаны с активным применением предпочтительной схемы терапии в Санкт-Петербурге в 2006–2010 гг., содержащей два НИОТ и один ННИОТ.

Для выявления факторов формирования резистентности ВИЧ к АРВП проведен сравнительный анализ двух групп пациентов. Первая группа – 107 человек, получающих АРВТ и имеющих в анамнезе резистентность вируса к одному или более антиретровирусному препарату; вторая группа (сравнения) – 98 пациентов, находящихся на комбинированной АРВТ и не имеющих какой-либо резистентности. Согласно полученным данным, наибольшее влияние на развитие резистентности оказывали: низкая приверженность пациента к лечению, низкий социальный статус, как правило, обусловленные внутривенным введением психоактивных веществ и/или злоупотреблением алкоголем, а также большая длительность заболевания и, соответственно, поздние стадии болезни, и выраженное снижение количества CD4+-лимфоцитов.

Для описания вероятных сценариев общих закономерностей циркуляции субтипов, рекомбинантных и фармакорезистентных форм автором было проведено математическое моделирование с использованием динамической модели, разработанной ранее для описания эпидемического процесса. Модель основана на использовании переменных величин и опиралась на собственные исследования циркуляции субтипов в течение нескольких лет.

Математическое моделирование показало, что в среднесрочной перспективе число пациентов с первичной устойчивой резистентностью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от количества пациентов, зараженных «диким» вирусом, и первичные формы фармакорезистентности будут присутствовать в количестве менее процента (0,4%).

В заключении автор обсуждает вопросы развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге, организации диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией в мегаполисе, медицинские и экономические аспекты антиретровирусной терапии в свете полученных результатов и в сопоставлении их с данными литературы. Выводы диссертации являются констатацией решения поставленных перед исследователем задач. На их основании диссертантом сформулированы рекомендации, которые имеют большое практическое значение для медицинских учреждений, оказывающих помощь больным ВИЧ-инфекцией.

Результаты, полученные в ходе исследования, выводы и рекомендации обладают высокой научной и практической ценностью. В процессе изложения материала автор допустил ряд неточностей в формулировках, повторов (дважды – в обзоре литературы и в материалах приведена Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции) и стилистически неудачных выражений, что не отражается на положительной, в целом, оценке работы. Принципиальных замечаний к содержанию диссертации нет.

В то же время в качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как соотносятся полученные Вами результаты частоты регистрации первичной резистентности ВИЧ с результатами других исследований: в Москве и других регионах России (Суханова А.Л. дис...к.б.н. Москва, 2006 г.) и в Санкт-Петербурге (Петрова Л.В. дис...к.м.н., Санкт-Петербург, 2008 г.);
2. Произошло ли изменение спектра мутаций резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам при сравнении Ваших данных и данных, полученных Л.В. Петровой в 2008 г.

По теме исследования опубликовано 37 печатных работ, в том числе - 18 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 4 главы в руководствах и монографиях. Автореферат и опубликованные работы по

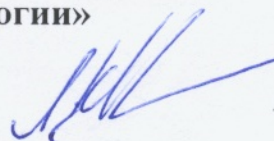
теме диссертации полностью отражают основные положения исследования. На основании вышеизложенного можно сделать следующее заключение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сизовой Натальи Владимировны «Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в развитии приоритетного направления исследований в медицине - в области инфекционных болезней.

По актуальности, новизне полученных данных, внедрению результатов исследований диссертационная работа Н.В. Сизовой соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор заслуживает присвоения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

**Ведущий научный сотрудник специализированного
научно-исследовательского отдела по
профилактике и борьбе со СПИДом
ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии»
Роспотребнадзора,
д.м.н., профессор**



А.В. Кравченко

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а, Тел. (495) 366-05-18
e-mail: kravtchenko@hivrussia.net

Подпись	<i>А.В. Кравченко</i>
Ученый секретарь	<i>Н.В. Сизова</i>
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	

29.11.2014

