

О Т З Ы В

официального оппонента о работе 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 работы не вызывает сомнения, что связано с распространенностью ВИЧ инфекции, непрерывным ростом заболеваемости, частотой инвалидизации и высокой летальностью. Последнее связано как с поздней диагностикой, несовершенством системы оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией, так и с недостаточной эффективностью высокоактивной антиретровирусной терапии в связи с появлением резистентных к препаратам генотипов ВИЧ, увеличением распространенности мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В этой связи чрезвычайно приоритетно выбранное автором направление исследования по повышению 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

Достоверность результатов работы

Степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается достаточным объемом исследований (4447 ВИЧ-инфицированных пациентов и 1133 амбулаторные карты пациентов, вставших на диспансерный учет в разные этапы эпидемии ВИЧ) с использованием адекватных научным задачам современных методик оценки иммунного статуса, степени иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson методом проточной

цитофлуориметрии на анализаторах BD FACSCalibur и BD FACSCanto 2, количественной полимеразной цепной реакции рибонуклеиновой кислоты ВИЧ, определении вирусной нагрузки ВИЧ с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1 и COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0., профиля резистентности ВИЧ с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics), предназначенной для анализа гена протеазы (кодоны 1–99) и двух третей гена обратной транскриптазы (кодоны 1–335) методик. Благодаря тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение. Проведена корректная математическая обработка всего первичного материала с применением современных пакетов прикладных программ.

Научная новизна результатов исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что представлена эффективность длительного диспансерного наблюдения (более 12 лет) ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии и сроках заболевания после лабораторного обнаружения ВИЧ. Уточнен уровень первичной фармакорезистентности ВИЧ к основным применяемым в Санкт-Петербурге препаратам современного уровня. Установлены 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. Разработан прогноз формирования устойчивых резистентных штаммов ВИЧ на среднесрочную перспективу. Доказано наличие в мегаполисе частичных мутаций ВИЧ. Выявлены устойчивые и неустойчивые фармакорезистентные формы ВИЧ. Научно обоснованы возможности и перспективы планирования и оптимизации

терапии ВИЧ-инфицированных пациентов с учетом индивидуальных особенностей больного, состояния иммунной системы и вирусной активности. Разработана стратегия терапевтического мониторинга лекарственных средств в целях профилактики долгосрочной токсичности. Уточнена стоимость прямых затрат на лечение больных с ВИЧ-инфекцией на различных стадиях. Предложены пути оптимизации медицинских затрат на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

Проведенное исследование вносит существенный вклад в совершенствование диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, что представляется особенно социально значимым.

Значение результатов исследования для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании полученных результатов определены подходы к подбору персонифицированной тактики высокоактивной антиретровирусной терапии, что позволило повысить эффективность лечения больных с ВИЧ-инфекцией, снизить частоту осложнений и побочных реакций, уменьшить риск формирования фармакорезистентных штаммов вируса. Благодаря уточнению причин и характера нежелательных побочных реакций высокоактивной антиретровирусной терапии, разработана стратегия назначения схем первой линии, замены противовирусных препаратов и внедрения терапевтического мониторинга лекарственных средств в целях профилактики долгосрочной токсичности. На основании определения факторов формирования лекарственной устойчивости, предложены обоснованные конкретные методики для замедления и предотвращения возникновения вторичной фармакорезистентности к препаратам различных групп. Разработана математическая модель появления первичной резистентности на среднесрочную перспективу, что позволило определить экономическую базу для применения теста на резистентность перед назначением высокоактивной

антиретровирусной терапии и выработать стратегию мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ в мегаполисе.

Практическая ценность работы заключается в том, что ее результаты являются методологической основой для совершенствования диагностики и терапевтической тактики ВИЧ-инфицированных пациентов.

Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для совершенствования лечения и тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов, в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете последипломной и дополнительной профессиональной переподготовки врачей инфекционистов. Результаты настоящего исследования используются в работе лабораторий и отделов НИИ экспериментальной медицины РАН, Клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина и учебном процессе на кафедре социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, в клинической практике при проведении планирования и назначения схемы лечения больных в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИДа), в Центрах СПИДа Ленинградской, Псковской, Мурманской, Новгородской областей.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов

Основные положения, выносимые на защиту соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 10) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать диагностику, лечение и тактику ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Повсеместное применение отработанной персонифицированной тактики высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

и мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ позволит повысить эффективность лечения больных с ВИЧ-инфекцией в стране, что имеет социальное значение и будет способствовать снижению летальности и инвалидизации.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы при проведении практических занятий и семинаров, предусмотренных учебным процессом в медицинских вузах и системе последипломной переподготовки.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Работа изложена на 277 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, методической 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. Результаты исследований представлены в 57 таблицах. Работа проиллюстрирована 54 рисунками.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на 20-и Российских, международных и региональных конференциях. Результаты исследования опубликованы в 37-и научных работах, в том числе 18 статей в журналах, рецензируемых ВАК, 4 главы в руководствах и монографиях.

При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устранены.

В ходе анализа диссертации возникли вопросы:

1. С чем связано отсутствие первичной фармакорезистентности ВИЧ на территории Санкт-Петербурга в настоящее время, тогда как она имеет место быть и активно регистрируется в других регионах?

2. Вы являетесь свидетелем и участником борьбы с эпидемией ВИЧ с момента ее появления и до настоящего времени. Каков прогноз на развитие эпидемии ВИЧ в таком мегаполисе как Санкт-Петербург на ближайшие 5-10 лет?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сизовой Наталии Владимировны на тему «Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук профессора, академика РАН Белякова Николая Алексеевича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.09 – инфекционные болезни является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической проблемы совершенствования диагностики и лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, что имеет важное социальное значение.

Диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, достоверности представленных материалов, их научной новизне и практической значимости полностью соответствует современным требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент

заместитель директора по научной работе

ФГБУ «Научно-исследовательский

институт детских инфекций ФМБА России»,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук профессор

197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

Эл. адрес: snv@niidi.ru

Раб. тел. 8(812)234-10-38

27 ноября 2014 года

Н.В. Скрипченко

Н.В. Скрипченко



руки *Н.В. Скрипченко*
27.11.14
Зав. кафедрой *Егорова Л.Я.*