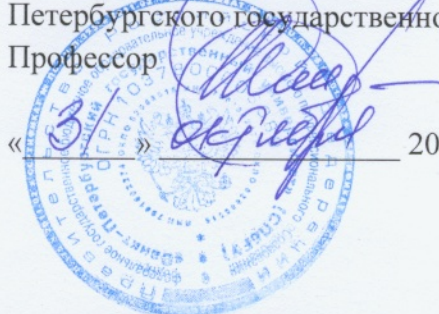


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного университета
Профессор

С.П. Туник

2014 года.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе **Сизовой Наталии Владимировны**
«ОСОБЕННОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ЭВОЛЮЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ У БОЛЬНЫХ
В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА»,

представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.09. инфекционные болезни

Актуальность исследования

Проблема ВИЧ-инфекции, протекающей с пандемическим распространением, включает в себя не только медицинские аспекты, но социальные, экономические, демографические, психологические и культурологические. Это обусловлено несколькими путями передачи, пожизненной репликацией вируса в организме, медленным течением заболевания с длительным скрытым периодом болезни, а также социальным положением, собственным отношением пациентов к своему ВИЧ-статусу, приверженностью к лечению и многими другими причинами. В настоящее время мировой показатель распространенности ВИЧ-инфекции только среди взрослого населения уже составляет 0,8%, в РФ к 2012 году пораженность населения также достигла 0,81%. Полагают, что с начала эпидемии ВИЧ-инфекции за 30 прошедших лет погибли около 20 млн. человек. Это заболевание сохраняет и будет сохранять свою проблематичность и актуальность как цель для научных исследований и как экономическая задача для всех стран мира. Во всяком случае, до момента создания вакцины против вируса иммунодефицита. Разностороннее изучение вопросов ВИЧ-инфекции, несомненно, представляет большой научный интерес и подтверждает актуальность выбранной автором темы – оценка клинических, иммунологических и вирусологических проявлений ВИЧ-инфекции на разных стадиях развития эпидемии с целью разработки повышения качества и эффективности лечения больных, а также изучения лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита к применяемым на современном этапе препаратам.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором выполнена комплексная клинико-иммунологическая и вирусологическая оценка ВИЧ-инфекции у больных на разных этапах эпидемического подъема заболеваемости и на разных сроках заболевания. Получены данные об увеличении доли пациентов с первичной диагностикой ВИЧ-инфекции на стадии вторичных проявлений заболевания, что в дальнейшем определяет постоянное снижение иммунитета и повышение вирусной активности у лиц с впервые выявленным заболеванием.

Проанализирована эффективность диспансерного наблюдения в течение длительных сроков наблюдения (свыше 12 лет), предложены схемы оптимизации

терапии с учетом состояния иммунной системы, вирусной активности патологического процесса, нежелательных побочных эффектов.

Изучена первичная фармакорезистентность вируса иммунодефицита к основным противовирусным препаратам, широко применяемым в клинической практике. Получены данные о том, что начало ВАРТ на фоне выраженной иммуносупрессии с использованием препаратов первого поколения нуклеозидов приводит к вынужденной замене схемы в 50% случаев лечения в связи с развитием нежелательных побочных явлений. На основании полученных результатов с помощью математического моделирования разработан прогноз о формировании устойчивых резистентных штаммов вируса на среднесрочную перспективу. В РФ обязательное генотипирование вируса перед назначением ВААРТ не проводят. Автор применила методы математического моделирования, с помощью которых предполагает, что в среднесрочной перспективе число пациентов с первичной устойчивостью будет отличаться в меньшую сторону на два порядка от количества пациентов, зараженных «диким» вирусом и, следовательно, первичные формы фармакорезистентности будут насчитывать менее 0,4%.

Установлено, что при формировании лекарственной устойчивости частота обнаружения различных мутаций ВИЧ пропорциональна частоте назначения, длительности применения препаратов и высоте генетического барьера. Среди образцов с мутациями в 58% случаев выявляется устойчивость одновременно к двум группам препаратов (НИОТ и ННИОТ), то есть к ламивудину, эфавирензу и невирапину. Устойчивость к ингибиторам протеаз, несмотря на широкое применение, регистрируется в 20% случаев и не имеет тенденции к росту.

Степень обоснованности и достоверности каждого научного положения и выводов диссертационной работы. Работа охватывает десятилетний анализ (2000-2010гг.) клинического и лабораторного материала 129 медицинских карт и наблюдения 1180 пациентов в период с 2011 по 2013 годы.

Объем исследований достаточен для получения достоверных результатов. Автор использовала стандартные иммунологические и другие лабораторные методы исследования, что по своему объему материала вполне достаточно для обоснования выводов и основных положений диссертации.

Работа выполнена на современном методическом уровне, с использованием иммуноферментного анализа, иммуноблота, определением уровня Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) и концентрации РНК ВИЧ-1 в крови, исследованием субтипа ВИЧ и определением резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (профиль резистентности изучался с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 «Celera Diagnostics»), что позволяет говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности сделанных выводов.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартно. Был применен метод математического моделирования для анализа вероятных сценариев циркуляции различных субтипов и фармакорезистентных форм вируса в Санкт-Петербурге. Представленные выводы обоснованы. Автореферат и 37 опубликованных работ отражают основные результаты исследования.

Структура и содержание диссертации являются традиционными. Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методической главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 372

источника, в том числе 97 отечественных и 275 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 57 таблицами и 54 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 18 статей в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК, 4 главы опубликованы в руководствах и монографиях, сделано 20 докладов на конференциях и симпозиумах.

Основные научные положения и выводы используются в работе лаборатории и отделов НИИ экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербургском ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница», включены в учебный процесс на кафедрах социально-значимых инфекций Первого Санкт-петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Результаты исследования используются в клинической практике при проведении планирования и назначения схем лечения больных в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», а также в Центрах СПИДа Ленинградской, Вологодской, Архангельской и Новгородской областей РФ.

Во **введении** раскрыта актуальность проблемы, изложены цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость работы, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена эпидемиологическим, медицинским и социальным аспектам ВИЧ-инфекции, приведены современные данные о распространенности пандемии ВИЧ-инфекции, количестве ежегодно выявляемых случаев заболевания.

Обсуждена роль Глобального фонда борьбы со СПИДом с ежегодным финансовым субсидированием этого направления медицины, роль социального сопровождения пациентов и диспансерного наблюдения заболевания. Описана этиологическая характеристика и генетическое разнообразие вируса иммунодефицита, сложный иммунопатогенез заболевания. Проанализированы современные данные о формировании резистентности вируса иммунодефицита к антиретровирусным препаратам, где могут играть роль степень приверженности пациента, субоптимальные концентрации препаратов, мутации в геноме вируса. Приведены данные об отсутствии первичной лекарственной устойчивости ВИЧ в Санкт-Петербурге.

Кроме того, в этой главе описаны основные применяемые методы диагностики ВИЧ-инфекции, серологические и молекулярно-биологические методы диагностики оппортунистических заболеваний, а также описана целесообразность определения генотипирования вируса и вирусной нагрузки при острой и хронической формах ВИЧ-инфекции. Автором приведены литературные данные о критериях прогрессирования заболевания, а также современные методы лечения ВИЧ-больных.

Особое внимание в своей работе автор акцентирует на формировании резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, на современных подходах к фармакоэкономике ВИЧ-инфекции, что является одним самых актуальных вопросов, ибо лечение этого заболевания весьма дорого и достигает, примерно, 150 тыс. долларов (около 6 млн. руб.) до конца жизни.

Глава 2 отражает общую характеристику обследованных больных, вставших на диспансерный учет в периоды 2000-2002 годов (1-й этап эпидемии) - 115 человек пациентов, в 2006 году (второй этап начало применения АРВТ) - 300 человек и в третий период с 2010 по 2013 годы (широкомасштабное применение АРВТ) - 718 пациентов.

Выделены отдельные группы из числа больных под наблюдением: группа пациентов, которым была назначена высокоэффективная антиретровирусная терапия в 2011 году (1180 пациентов), группа пациентов, которым была изменена схема лечения (696 человек), группа пациентов, у которых был определен субтип ВИЧ, группа пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ (107 человек) и контрольная группа. (98 пациентов).

Описаны методы исследования. Использовались современные высокотехнологичные методы индикации этиологического агента. Приведено описание методов, использованных в работе, в том числе тесты на определение специфических антител к ВИЧ с использованием методов ИФА (ELISA), определение вирусной нагрузки, генотипирование вируса иммунодефицита для исследования профиля резистентности ВИЧ, исследование маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, HBcorAB summ, HBeAB, HBsAB и HCVAB) стандартные биохимические тесты. С целью изучения иммунологического статуса определяли уровень Т-хелперов (CD4-лимфоцитов).

Автором изучались антропометрические данные пациентов (рост, вес, артериальное давление), кроме того, пациентам выполняли инструментальное обследование (электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, рентгенография органов грудной клетки, по показаниям: фиброгастродуоденоскопия, компьютерная или магнитно-ядерная томография головного мозга).

Во второй главе описаны методы лечения ВИЧ-инфекции, включая ВААРТ, проведение первичной и вторичной профилактики оппортунистических заболеваний, приведены методы подсчета прямых медицинских затрат на лечение пациента с ВИЧ-инфекцией

Глава 3 посвящена анализу собственных клинических наблюдений. Дана характеристика каждого периода текущей эпидемии ВИЧ-инфекции. Далее приводится анализ охвата диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге в период с 2011 по 2013 годы.

За периоды наблюдения получены данные о постепенном «старении» популяции встающих на диспансерный учет пациентов. Средний возраст менялся от 25 лет на первом этапе до 33 лет на современном этапе. При этом увеличивалось число лиц, имеющих незаконченное высшее или высшее образование. Инфицированность пациентов хроническим вирусным гепатитом С уменьшилась в 1,6 раз (от 71,3% до 45,1%), гепатитом В, наоборот увеличилась от 0,87% до 2,09%, число микст гепатитов В+С от 1,7% до 1,5% почти не изменилось.

При анализе разных этапов эпидемии по гендерному признаку, выявлено, что примерно половину 52,2% составили мужчины в период 1-го этапа, в 2006 году женщины составили большинство - 54%, а в период 3-го этапа наблюдалось увеличение количества мужчин - 56,7%. В целом создается впечатление, примерно, равного гендерства. Проанализирован путь инфицирования и здесь выявлено отчетливое увеличение полового пути передачи к третьему периоду: от 22% в

первом периоде к 60% в 2011-2013 гг. При этом внутривенный путь передачи уменьшился.

Выявлено, что в целом на современном этапе ежегодно увеличивалось число выявленных случаев ВИЧ-инфекции и количество взятых на диспансерное наблюдение пациентов. К моменту анализа ситуации (2013 год) установлено, что больше половины больных ВИЧ-инфекцией от числа выявленных находятся под наблюдением Центра СПИДа. При этом на момент постановки на диспансерный учет у почти половины пациентов (48,8 – 52,2%) заболевание находилось на стадии вторичных появлений, то есть на стадии 4А, 4Б, 4В и 5-й стадии. В количественном отношении это составляет от 7719 человек в 2011 году до 10424 человек в 2013 году. А на стадии СПИДа в 2013 году встали на учет 6,6% пациентов, что в 7,3 раз превышает этот показатель в 2000 году (0,9%).

Показатели клеточного иммунитета имели аналогичную тенденцию. На 1-м этапе эпидемии уровень CD4 клеток составил $597 \pm 23,8$ клеток/мкл у 76% пациентов, в 2011-2013 годы – уже $348,2 \pm 8,5$. При этом 34,5% пациентов имели уровень от 200 до 350 клеток, а выше 350 клеток уровень CD4 лимфоцитов наблюдался у 41,6%.

Таким образом, автором получены данные о том, что на современном этапе каждый двадцатый пациент, встающий на диспансерный учет, имеет тяжелый иммунодефицит, что является показанием для старта антиретровирусной терапии и лечения оппортунистических инфекций.

Определение вирусной нагрузки у пациентов учитывалось на 2 этапе (2006 год) и на современном этапе 2011-2013 года, она составила соответственно $61\,984 \pm 12\,443$ коп/мл (медиана 14800) и $218\,670 \pm 23\,017$ (медиана 40938) коп/мл. При этом во 2-й группе вирусная нагрузка выше 100 000 коп/мл (показание для начала АРВТ) регистрировалась у 14,8% больных, а в период 3-го этапа у 33,1%, т.е. у каждого третьего пациента.

Автор дает картину сроков постановки на диспансерный учет после выявления ВИЧ-инфекции. Оказалось, что в год выявления заболевания на учет встали 91,3% пациентов на 1-м этапе эпидемического процесса, 44% - в период 2-го этапа и 58,1% - в период 3-го этапа.

В каждом пятом случае у пациентов впервые обратившихся в Центр СПИДа лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% - более 10 лет назад. При этом в 8% случаев пациенты не знали о наличии у них заболевания. Проанализированы причины несвоевременной постановки на учет. Оказалось, что самой частой причиной на всех этапах было активное употребление психоактивных веществ: на 1-м этапе доля таких пациентов составила 82,4%, на 2-м этапе – 71,2% и на 3-ем этапе – 42,8%. На втором месте стояла причина – страх перед дискриминацией – 10,2% в период второго этапа и 13,8% в 2011-2013 годы.

Примерно, 28,7% пациентов имеют высокую степень приверженности к непрерывному лечению на протяжении 12 лет диспансерного наблюдения. Уровень CD клеток к 2013 году у них составил более 350, в то время как у пациентов, прервавших ВААРТ уровень CD клеток был менее 200.

В 4 главе автором проводится анализ охвата ВААРТ ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в 2011-2013 годах. Отмечено увеличение охвата пациентов ВААРТ с каждым годом: так в 2011 году 22,8%

получали ВААРТ, в 2012 году – 27,6% и в 2013 - 32,7%, т.е. каждый третий пациент.

Проведена характеристика клинико-иммунологического статуса пациентов, которым назначена ВААРТ на современном этапе эпидемии. Получены данные о том, что каждый пятый пациент находился в стадии СПИДа. У 48,1% пациентов, которым впервые была назначена ВААРТ, уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 клеток, а у 18,6% - менее 100. При этом на 3-м этапе эпидемии преимущественно назначались альтернативные схемы ВААРТ, что обусловлено поздним началом терапии и поздними стадиями заболевания с выраженными проявлениями иммуносупрессии.

В 15,9% случаев (696 пациентов) при диспансерном наблюдении у больных 3-его этапа эпидемии была изменена схема ВААРТ. Причинами изменения схемы первой линии ВААРТ являются, по данным автора, следующие: необходимость одновременного лечения вирусного гепатита С (11,8%), беременность (2,2%), вирусологическая неэффективность (5,9%), иммунологическая неэффективность (1,8%), нежелательные побочные явления 73,7%, упрощение схемы с целью поддержания приверженности к лечению (4,6%).

Автор утверждает, что начало ВААРТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции плохо переносится больными и наблюдается большое количество нежелательных побочных реакций. Так, в 73,7% случаев происходит замена препаратов и чаще всего (50,9%) на нуклеозидной основе. Отдельно выделена группа пациентов – 513 человек (48,9% мужчины и 51,1% женщины), которой была изменена схема лечения в связи с развившимися нежелательными побочными реакциями. Ранние нежелательные явления развивались в первые 12 недель от начала терапии. Самым частым побочным эффектом была зарегистрирована анемия (24,8%), связанная с применением азидотимидина и фосфазины; у 9% больных развилась дислипидемия на фоне приема ингибиторов протеазы, у 7,8% - липоатрофия, причиной которой была НИОТ. Диспепсические явления (7,6%) появились на фоне ингибиторов протеазы и диарейный синдром (7,6%) развился на фоне применения калетры. Кроме того, отмечалась гипербилирубинемия (6,2%), периферическая полинейропатия, головокружение, токсикодермия, панкреатит, аллергические реакции.

В 5 главе автор приводит анализ современных схем лечения ВИЧ-инфекции и фармакоэкономику годовой стоимости различных схем. Приведены схемы со сравнительной стоимостью препаратов первой линии с использованием брендовых лекарств и их генерических форм – средняя годовая стоимость схемы первой линии составляет 105,4 тыс. рублей, стоимость схем второй линии составляет 357±47,6 тыс. рублей. При неэффективности схем второго ряда применяют резервные схемы «спасения», средняя годовая стоимость которых выше, чем схем ВААРТ второй линии и составляет 1 млн 618 тыс. руб. При этом средняя стоимость выполнения стандарта лабораторного обследования при постановке на диспансерный учет составляет в среднем 5 198 руб., а в течение года обследование стоит 11 232 руб., но если пациент получает ВААРТ в течение года, то лабораторный мониторинг достигает стоимости в 24 345 руб. Лечение оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний в условиях стационара также подсчитано и составляет в среднем 103 тыс. руб. (от 50 до 250 тыс.руб.).

Таким образом, позднее выявление ВИЧ-инфекции (стадия 4В) и назначение ВААРТ, по мнению автора, приводит к значительному удорожанию лечения за счет необходимости стационарного пребывания, терапии оппортунистических

заболеваний и составляет 510 480 рублей, в то время как на стадии 4А-Б стоимость лечения 147 380 рублей, а на стадии 3 - 21 780 рублей. Прямые медицинские затраты на пациентов в стадии СПИДа в 3-4 раза превышают стоимость клинико-лабораторного наблюдения и лечения ВААРТ пациентов на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Доля стоимости оппортунистических инфекций у больных в стадии СПИДа составляет около 20%.

Глава 6. На основании собственных данных автор показывает, что в настоящее время доминирующим субтипом в Санкт-Петербурге является субтип А (86,7%), второе место занимает субтип В (10,7%) и 1% случаев занимает рекомбинантный вариант CRF06_crx. Встречаются также редкие, скорее всего, занесенные из других регионов варианты CRF02_AG и CRF03_AB. Автор подчеркивает, что именно половой путь передачи (почти 40% на современном этапе эпидемии) доминирует при распространении не-А-субтипов. Однако среди гомосексуальных пар (MSM) у 50% мужчин выявляют субтип В, который может быть занесен из европейских стран, где уже давно зарегистрирована первичная лекарственная устойчивость. Проведена оценка уровня первичной лекарственной устойчивости ВИЧ у 111 коренных жителей Санкт-Петербурга, которые ранее не получали антиретровирусную терапию, и ни в одном случае не были обнаружены мутации лекарственной устойчивости. Таким образом, в Санкт-Петербурге первичная лекарственная устойчивость пока не выявляется (или чрезвычайно низка), что может быть обусловлено, как считает автор, сравнительно коротким периодом применения ВААРТ и фактически отсутствием моно- и ди-терапии в Санкт-Петербурге.

Далее была выполнено исследование по оценке лекарственной устойчивости у 993 пациентов, получающих ВААРТ с подтвержденной вирусологической неэффективностью. У 79,8% из них были выявлены мутации лекарственной устойчивости: у 29,9% (у 237 - к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, у 190 - к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и у 59 - к ингибиторам протеазы).

Получены данные о том, что при формировании лекарственной устойчивости частота обнаружения различных мутаций ВИЧ пропорциональна частоте и длительности применения препаратов и высоте генетического барьера. Преобладали мутации к наиболее часто используемым препаратам из групп НИОТ и ННИОТ (ламивудину, эфавирензу и невирапину). При этом в 58,9% случаев выявлялась одновременная устойчивость к двум группам препаратов (НИОТ и ННИОТ).

Но в последние годы отмечается последовательное снижение вторичной лекарственной устойчивости к ННИОТ в связи с преобладанием в схемах лечения ингибиторов протеаз. При этом получены достоверные данные об обратной зависимости между степенью приверженности и развитием резистентности. Прием менее 80% доз трактуется как пропуск приема препаратов, а если пропуски приема лекарств составляют более 2-х недель, то это трактуется как низкая приверженность и высокий риск развития резистентности (в 6,5 раз выше, чем с приверженностью более 80-95%).

С помощью математического моделирования автор показала, что в среднесрочной перспективе число пациентов с первичной устойчивой резистентностью будет меньше на два порядка (около 0,4%) по сравнению с числом пациентов, зараженных «диким» вирусом.

Автор считает целесообразным проводить определение первичных фармакорезистентных форм ВИЧ у пациентов либо по клиническим показаниям, либо в виде дозорных исследований в общей и субпопуляции недавно инфицированных людей (9-12 месяцев) в Центре СПИДа. По мнению автора необходимо проводить ежегодно около 200 исследований. Ранее, указывает автор, дозорные исследования были выполнены у 50 беременных женщин, и только в одном случае была обнаружена вторичная фармакорезистентность.

Раздел «Обсуждение» написан в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Автор обосновывает свои позиции, исходя из полученных ею результатов. Текст легко читается, иллюстрирован таблицами и рисунками. В литературном обзоре дан подробный анализ вопросов, поставленных автором для решения задачи исследования.

Положительно оценивая рецензируемую диссертацию, следует выделить вопросы, нуждающиеся в обсуждении:

1. Как осуществлялось взаимодействие между учреждением, где выполнялась работа СПб «НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», где проводились все обследования больных и их лечение?
2. На стр. 225 приведен клинический пример с развитием такого побочного явления на фоне ВААРТ, как нецирротическая портальная гипертензия с тромбозом портальной вены. К сожалению, не приведены литературные данные о развитии подобного феномена на фоне ВААРТ.
3. Автор прогнозирует развитие эпидемии на ближайшее десятилетие и полагает, что будет наблюдаться устойчивая тенденция к снижению общего количества ВИЧ-инфицированных больных при относительной устойчивости уровня первичной инфицированности за счет истощенности группы популяционной группы с рискованным поведением, что, конечно, является спорным утверждением. Уровень заболеваемости, по мнению автора, будет зависеть от объема применения ВААРТ и её эффективности. Уровень первичной поражённости будет постепенно и неуклонно снижаться, в то время как летальность будет увеличиваться в геометрической прогрессии, что в конечном итоге приведет к снижению численности популяция ВИЧ-инфицированных по оптимистическому прогнозу автора. Но по оценкам ЮНЭЙДС (Объединенная Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу) и ВОЗ уровень распространенности ВИЧ-инфекции продолжают увеличиваться во многих странах. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости по данным Роспотребнадзора также увеличивается: в 2011 году 48,6, в 2012 году 50,1 и в 2013 году 70,5.

Высказанные замечания в целом не снижают значимости работы. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Заключение

Диссертация Сизовой Наталии Владимировны на соискание ученой степени доктора медицинских наук, на тему: **«Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса»** по специальности инфекционные болезни - 14.01.09 является самостоятельным научно-квалификационным трудом, имеющим практическую значимость, так как предложенная автором стратегия, направленная на раннюю постановку ВИЧ-инфицированных больных и ранний старт антиретровирусной терапии с использованием наиболее эффективных схем позволяет добиться большего лечебного и фармако-экономического эффекта, что является решением научной и социально-экономической проблемы при ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией и имеет важное значение для инфекционных болезней. По актуальности, объему исследований, методическому обеспечению и полученным результатам работа Сизовой Н.В., выполненная при научном консультировании з.д.н. РФ, действительного члена РАН, д.м.н. профессора Н.А. Белякова соответствует требованиям пункта п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842., предъявляемым к докторским диссертациям.

Отзыв подготовлен заведующим кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». Текст отзыва обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии 13.10.2014 г. (протокол №4).

Зав. кафедрой инфекционных болезней,
эпидемиологии и дерматовенерологии
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
доктор медицинских наук,
профессор

А.А.Яковлев

20 октября 2014 года



Санкт-Петербургский Государственный университет,
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9.
Тел: +7 (812) 328-20-00
Эл.почта: spbu@spbu.ru