

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Леоновой Ольги Николаевны на диссертацию Ульяновой Яны Савельевны
«Острая ВИЧ-инфекция в Новосибирской области: клинико-эпидемиологическая
и молекулярно-генетическая характеристика, диагностика и лечение»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция является актуальной проблемой здравоохранения, что обусловлено высокими показателями заболеваемости в России, Новосибирской области и мире в целом, сложностями в ранней диагностике, высокими затратами на лечение больных. Благодаря развитию и усовершенствованию серологических и молекулярно-биологических методов диагностики достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, эпидемиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции. Однако ВИЧ-инфекция у большинства пациентов выявляется на поздних стадиях болезни, когда на фоне декомпенсации иммунной системы развиваются оппортунистические инфекции, не эффективна антиретровирусная терапия, высок риск неблагоприятного исхода. Нерешенными остаются вопросы верификации диагноза острой ВИЧ-инфекции из-за сходства клинических проявлений с симптомами, характерными для других инфекционных заболеваний, отрицательных или сомнительных результатов иммуноблота, который является определяющим в диагностике, согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции еще в острой фазе болезни важна для как можно более раннего начала антиретровирусной терапии, т.е. еще до того, как ВИЧ инфицирует долгоживущие клетки, образующие резервуар, или депо для ВИЧ. Такой подход является самым перспективным направлением в лечении больных для снижения вирусной нагрузки и возможной эрадикации ВИЧ.

Для оптимизации диагностики существует необходимость уточнения клинических и лабораторных характеристик острой ВИЧ-инфекции.

Для ВИЧ характерна высокая изменчивость, что является препятствием для разработки методов специфической профилактики. В настоящее время недостаточно изучена генетическая вариабельность ВИЧ, которая имеет

территориальные особенности. Возможна более выраженная патогенность рекомбинантных форм ВИЧ-1, высокая репродуктивная способность со значительной вирусной нагрузкой, способность их приводить к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции по сравнению с родительскими штаммами. Это указывает на важность дальнейших исследований рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий.

Актуален поиск терапевтических подходов, обеспечивающих, с одной стороны, эффективность лечения острой ВИЧ-инфекции, а с другой, предупреждающих токсическое воздействие лекарственных препаратов на организм человека.

В связи с этим, диссертационная работа Я.С. Ульяновой является актуальной для инфекционных болезней. Диссертация многоплановая, т. к. в ней решаются эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические вопросы, большое значение она будет иметь и для науки, и для практического здравоохранения, что повышает ее значимость.

Целью диссертации является установление эпидемиологических, клинико-лабораторных особенностей и молекулярно-генетического разнообразия острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению. Для решения этой цели поставлены четыре задачи, которые были успешно решены в процессе проведения диссертационного исследования. Несомненно, что степень обоснованности полученных данных высока, поскольку обследовано достаточное количество пациентов, применены современные методы диагностических и лечебных мероприятий, адекватные методы статистического анализа, позволившие провести корректную оценку полученных данных, что обеспечивает достоверность сделанных на их основе заключений и выводов.

Диссертация построена по традиционному плану: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, главы собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и достойный список литературы, в который включено достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников, чтобы говорить о том, что

Ульянова Я.С. в течение проведения диссертационного исследования постоянно обращалась к тем новым данным других авторов, которые важны для получения собственных оригинальных результатов.

Научная новизна, достоверность результатов и выводов

Научная новизна полученных данных не вызывает сомнения, поскольку в работе с учетом выявления генотипических различий ВИЧ-1 получены принципиально новые данные об этиологической роли его классического и рекомбинантных форм в структуре острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017–2019 гг. Установлено доминирование нового рекомбинантного вируса CRF63_02A у 81 % заболевших; «классический» субтип А (А6), ранее характерный для данного региона, обнаружен только у 15 %; в единичных случаях выявлялись вирусы субтипа В и рекомбинантный вирус CRF02_AG.

Автором представлены результаты сравнительного комплексного клинико-лабораторного обследования больных острой ВИЧ-инфекцией, вызванной рекомбинантным штаммом ВИЧ-1 CRF63_02A1 и обусловленной другими его генетическими вариантами. Установлено, что более выраженная клиническая симптоматика (высокая и продолжительная лихорадка, ЛАП) и лабораторные изменения (высокая вирусная нагрузка, выраженный иммунодефицит) характерна для ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом ВИЧ-1 CRF63_02A1. Впервые при раннем включении комплекс средств антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией эльсульфавирина установлена высокая эффективность и хорошая переносимость с формированием приверженности к терапии, в короткие сроки (через 4 недели) получен вирусологический ответ. Вирусологическая ремиссия через 36 недель терапии достигнута у большинства больных, продолживших лечение, и сохранялась в течение последующего года наблюдения.

Теоретическая и практическая ценность работы и значимость полученных автором результатов

Теоретическая значимость выполненного диссертационного исследования заключается в расширении сведений об этиологической структуре ВИЧ в

Новосибирской области, а также в совершенствовании клинико-эпидемиологической и лабораторной диагностики острой ВИЧ-инфекции.

Практическая значимость диссертации определяется, в первую очередь тем, что полученные автором результаты обеспечивают практическое здравоохранение возможностью верификации острой ВИЧ-инфекции, что, в конечном итоге, повышает качество лечения при своевременно установленном диагнозе и постановке больных на диспансерный учет, раннем начале антиретровирусной терапии, снижает риск дальнейшего распространения инфекции.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Я.С. Ульяновой изложена на 137 страницах, состоит из введения, 6 глав: обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 181 источник, из которых 64 отечественных и 117 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 20 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, которому посвящена первая глава, приводятся сведения о возбудителях ВИЧ-инфекции, изменчивости ВИЧ 1, его генотипической характеристике преимущественно в регионах СФО, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях острой ВИЧ-инфекции, сложностях ее диагностики и возможностях лечения. Обзор литературы по форме и содержанию написан интересно с анализом затронутых вопросов, касающихся темы диссертации, что свидетельствует о высоком теоретическом уровне подготовки диссертанта, способного свободно интерпретировать довольно сложные материалы исследований различных авторов.

Во второй главе диссертации представлены материал и методы исследования. Подробно описан дизайн исследования, даны критерии включения и исключения больных из исследования, гендерная и возрастная характеристика

пациентов, применяемые общеклинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические методы. Представлены использованные для анализа данных статистические программы и статистические методы. Для реализации поставленных задач автор обследовала 300 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в периоде с 2017–2019 гг., в том числе у 167 определена генетическая вариабельность ВИЧ, у 158 больных проведена оценка эффективности раннего начала антиретровирусной терапии с включением эльсульфавирина. Для этиологической расшифровки диагноза острой ВИЧ-инфекции использовался специально разработанный на территориальном уровне диагностический алгоритм, согласно которому при получении положительного результата ИФА АТ/АГ, отрицательного или сомнительного ИБ и последующего обнаружения методом ПЦР РНК ВИЧ в крови, а также данных эпидемиологического анамнеза и клинического осмотра врачом-инфекционистом устанавливался диагноз «Острая ВИЧ-инфекция». В последующем, согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10, диагноз дополнительно подтверждался методом ИБ.

В главе 3 приведены данные эпидемиологической характеристики ВИЧ-инфекции в РФ и Новосибирской области в 2017-2019 гг. и подходы к выявлению больных в острой стадии болезни. Традиционно заболеваемость в НСО остается одной из самых высоких в стране и превышает среднероссийский показатель, практически, в 2 раза, и средний показатель заболеваемости по СФО на 7 %. В течение последнего десятилетия в НСО, как и в России в целом, отмечается рост доли лиц, заразившихся при половых контактах – с 15,2 % в 2007 г. до 64,7 % в 2019 г. и 72,5 % в 2020 г. Риск полового, а также вертикального путей передачи выше у больных острой стадией ВИЧ-инфекции, характеризующейся высокой вирусной нагрузкой. Поэтому одним из путей снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией является своевременное выявление пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Вместе с тем, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции на 4 стадии заболевания установлена более чем у половины больных с впервые выявленным заболеванием. Позднее назначение АРТ больным с 4 стадией ВИЧ-инфекции в большинстве случаев кардинально не влияло на продолжительность жизни пациентов. Это связано с выраженным иммунодефицитом, приводящим к

необратимому истощению пула CD4 лимфоцитов. Назначение АРТ в острой стадии ВИЧ-инфекции или субклинической 3 стадии увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество. Убедительно показан низкий уровень диагностики острой ВИЧ-инфекции до 2017 г. и необходимость ее организации на территориальном уровне с момента объединения ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1» с «Центром по профилактике и борьбе со СПИД». Понимая сущность и коварство ВИЧ-инфекции уже на ранней его стадии и пользуясь глубокими представлениями о значении ранней верификации диагноза данной категории больных, диссертант, фактически, апробировала систему мероприятий, охватывающих выявление, учет, лечение и последующее наблюдение больных острой ВИЧ-инфекцией в НСО. Хорошая идея улучшить и ускорить диагностику острой ВИЧ-инфекции представлена в виде алгоритма обследования больных в стационаре и на амбулаторном этапе, позволяющего выявлять заболевание не только у серопозитивных, но что очень важно, у серонегативных пациентов.

В главе 4 представлена клинико-эпидемиологическая характеристика острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области. Проанализированы пути передачи заболевания, частота основных синдромов – лихорадки, экзантемы, лимфаденопатии и др. убедительно показано, что проявления и продолжительность имеющихся у обследованных больных лихорадочного, катарального и диарейного синдромов, экзантемы, не выходили за рамки типичных заболеваний. Если бы данный контингент «диагностических» больных не подвергался обязательному обследованию на ВИЧ, острая фаза заболевания не только не была бы установлена, но даже и не была заподозрена. Вторичные заболевания выявлены у каждого пятого пациента, преимущественно, в виде пневмонии и кандидоза ротоглотки и пищевода, герпетических инфекций. У всех обследованных выявлена высокая вирусная нагрузка, у половины – выраженный иммунодефицит и лейкопения, у двух третьих – тромбоцитопения. С учетом полученных данных в качестве практических рекомендаций сформулирована позиция необходимости проведения обследования для исключения острой ВИЧ-инфекции всем больным, обращающимся в различные медицинские

учреждения по поводу лихорадки, особенно в сочетании с экзантемой или лимфаденопатией.

В главе 5 представлено молекулярно-генетические особенности острой ВИЧ-инфекции в НСО и сравнительная ее характеристика при заражении разными субтипами ВИЧ-1. Автором установлено генетическое различие циркулирующих изолятов ВИЧ-1, полученных от 167 больных острой ВИЧ-инфекцией. Особый интерес данное исследование представляет вследствие того, заражение больных ВИЧ-1 возникло незадолго до его проведения, и поэтому полученные данные о спектре циркулирующих вариантов ВИЧ-1 характеризуют современную ситуацию по молекулярно-генетической структуре ВИЧ, регистрируемых в Новосибирской области. Спектр идентифицированных вирусов включал четыре комбинации со значительным преобладанием нового рекомбинантного вируса CRF63_02A, который, фактически, вытеснил классический субтип А, широко распространенный в Европейской части РФ; редко выявлялись вирусы субтипа В и рекомбинантный вирус CRF02_AG. Острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF 63_02A1, имела более выраженную клиническую симптоматику, по сравнению с обусловленной другими вариантами ВИЧ-1. Так, у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, вызванной рекомбинантным штаммом ВИЧ-1 63_02A, выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выражена генерализованная лимфаденопатия, но реже экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражаются легкие, вирусная нагрузка чаще превышает $6 \log$, а у $2/3$ пациентов составляет более $7 \log$, чаще регистрируется снижение CD4 ниже 350 кл/мл, чем у больных с острой ВИЧ-инфекцией, обусловленной другими выявленными генетическими вариантами ВИЧ-1.

В 6 главе представлен опыт лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с включением в комплекс средств этиотропной терапии эльсульфавирина. Организация полноценного стационарного лечения, назначенного сразу же после верификации диагноза, с последующим продолжением на амбулаторном этапе в условиях динамического наблюдения (диспансеризации) в Центре СПИД представляет собой важный раздел организации медицинской помощи,

позволяющий достигать в относительно короткие сроки вирусологического ответа с последующей вирусологической ремиссией у 100% больных, продолживших лечение. Диссертантом установлена хорошая переносимость схемы с включением эльсульфавирина и за счет этого высокая приверженность к лечению.

Заключительная глава посвящена обсуждению основных положений диссертационной работы с привлечением ссылок на современную научную литературу и дискуссии по основным аспектам выполненной работы с авторами ранее опубликованных исследований.

Завершают диссертацию выводы, которые соответствуют поставленным задачам, суммируют главные результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Основные результаты исследования в достаточной степени представлены в печатных изданиях.

Подводя итог оценке исследования Я.С. Ульяновой, следует отметить, что работа выполнена полностью в соответствии с поставленной целью и задачами. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Вопросы по оппонированной работе:

1) Среди 300 обследованных с острой ВИЧ-инфекцией каким был процент серонегативности к моменту госпитализации больных в инфекционный стационар?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации представлен традиционными разделами, раскрывающими актуальность темы, цели и задачи исследования, результаты и выводы, достаточно полно отражает содержание самой работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ульяновой Яны Савельевны на тему: «Острая ВИЧ-инфекция в Новосибирской области: клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика, диагностика и лечение»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – определение клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.

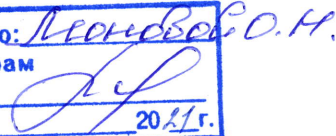
Работа Ульяновой Яны Савельевны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует пункту 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент  Леонова Ольга Николаевна
« 19 » 10 2021 г.

г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, 197022
тел.: 8(812)338-66-00

:

Подпись руки заверяю: 
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
« 19 » 10 2021 г.