

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Скляр Лидии Федоровны
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 исследования

По данным ВОЗ, ВИЧ-инфекция, которая к настоящему времени в мире унесла почти 33 миллиона человеческих жизней, по-прежнему является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Благодаря расширению доступа к эффективным средствам диагностики, лечения, профилактики и ухода в связи с ВИЧ, в том числе в отношении оппортунистических инфекций, ВИЧ-инфекция перешла в категорию поддающихся терапии хронических заболеваний, что позволяет ВИЧ-инфицированным прожить долгую и здоровую жизнь.

Ситуация с ВИЧ-инфекцией в РФ и, в частности, в Новосибирской области в течение последних десятилетий остается неблагоприятной, для нее характерны высокие уровни заболеваемости и пораженности населения. В последние годы происходит смещение путей передачи в пользу полового, который стал преобладающим, что способствует распространению инфекции в различных социальных группах, выходу ее из традиционных групп риска. Заболевание у большей части пациентов выявляется в поздней стадии, что приводит к неэффективности назначаемой антиретровирусной терапии (АРТ) и большой доле летальных исходов.

Это определяет необходимость дальнейшего расширения обследования на ВИЧ-инфекцию по клиническим показаниям в различных лечебно-профилактических учреждениях: как в стационарах, так и в амбулаторной практике.

При этом в Новосибирской области и РФ в целом не проводится отдельная регистрация случаев острой ВИЧ-инфекции. Литературные данные о течении острой ВИЧ-инфекции в РФ единичны. Диагностика этой фазы заболевания

весьма затруднительна из-за неспецифичности ее клинических проявлений или их отсутствия, отрицательных или сомнительных результатов иммуноблота в ранние сроки болезни. Вместе с тем, в данной стадии болезни при высокой вирусной нагрузке больной высоко контагиозен, что способствует распространению ВИЧ-инфекции в популяции. Антиретровирусная терапия (АРТ) больных острой ВИЧ-инфекцией важна как с клинической, так и с эпидемиологической точки зрения.

По данным ВОЗ, к середине 2020 г. во всем мире АРТ получали более 26 миллионов человек, живущих с ВИЧ. Таким образом, глобальный охват АРТ составил 67 %. Кроме того, каждый третий человек, живущий с ВИЧ, обращается за помощью лишь на поздних стадиях болезни, обычно уже при наличии тяжелых клинических проявлений, с незначительным числом клеток CD4 и высоким риском развития тяжелого заболевания и смерти.

Для расширения охвата лечением больных ВИЧ-инфекцией требуются дополнительные усилия. Помимо ранней верификации диагноза, являющейся важнейшей составляющей в комплексной медицинской помощи больным, живущим с ВИЧ, важным является своевременный правильный выбор эффективной АРТ. Эффективность АРТ в мире варьирует в разных странах от 30 до 95 %. Одной из причин низкой эффективности лечения является плохая переносимость АРТ. Побочные реакции, возникающие при противовирусной терапии ВИЧ-инфекции, способствуют прерыванию лечения. В настоящее время происходит пересмотр подходов к лечению больных ВИЧ-инфекцией, появляется опыт включения новых антиретровирусных препаратов в схемы терапии. Важной задачей при этом является увеличение приверженности пациентов к АРТ за счет уменьшения побочных эффектов препаратов.

Накопление опыта применения нового отечественного антиретровирусного препарата эльсульфавирина, анализ эффективности, переносимости его в сочетании с другими препаратами продолжаются. В научной литературе не найдено сведений об эффективности его использования в комплексном лечении пациентов с острой ВИЧ-инфекцией.

С учетом известной высокой изменчивости ВИЧ, влияющих на течение ВИЧ-инфекции и эффективность терапии, интерес представляет также изучение

распространенности мутаций и рекомбинаций вируса в различных регионах РФ. Данный вопрос абсолютно не изучен при острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.

Это в целом определяет актуальность предпринятого Я.С. Ульяновой научного исследования, **цель которого** – установить эпидемиологические, клинико-лабораторные особенности и молекулярно-генетическое разнообразие острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению.

Для изучения вопросов клинико-эпидемиологической характеристики острой ВИЧ-инфекции автор поставил перед собой несколько комплексных задач: 1) определение эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017-2019 гг.; 2) оценка молекулярно-генетического разнообразия вируса иммунодефицита человека у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области; 3) установление клинико-лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом вируса субтипа 63_02A; 4) оценка динамики вирусологического ответа при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему эльсульфавирина и ее переносимость у больных острой ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования охватывают весь круг вопросов изученной проблемы.

Научная новизна, достоверность результатов и выводов

Общая характеристика работы содержит достаточно убедительную аргументацию научной новизны проведенного исследования.

Автором впервые изучены и обобщены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у пациентов в Новосибирской области при выборке 300 человек. В анализе полученных данных использовался широкий спектр статистических подходов, повышающих достоверность результатов. Впервые представлена генетическая характеристика ВИЧ-1 при острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области. Важным достижением автора является определение превалирующего нового рекомбинантного вируса CRF63_02A, по сравнению с классическим субтипом A и редкая встречаемость

других генетических вариантов. Установлено, что высокая и длительная лихорадка, полилимфаденопатия, частое поражение легких при наличии вторичных заболеваний, высокая вирусная нагрузка, выраженный иммунодефицит регистрировались чаще у больных острой ВИЧ-инфекцией, вызванной рекомбинантным штаммом вируса CRF 63_02A1, недавно появившимся в Новосибирской области. Эти данные являются не только новыми научными достижениями в области изучения эпидемиологии вируса иммунодефицита человека, но и важным прогностическим признаком для использования в практической медицине.

Установлено, что при раннем начале антиретровирусной терапии у больных острой ВИЧ-инфекцией с выбором хорошо переносимой схемы с включением элсульфавирина формируется приверженность к терапии, в короткие сроки снижается вирусная нагрузки, а через 36 недель у всех продолжающих лечение пациентов наступает вирусологическая ремиссия, сохраняющейся до 96 недели наблюдения, что является неоспоримым практическим результатом автора, так как важно не только для эффективного лечения, но и для профилактики распространения заболевания.

Таким образом, диссертационное исследование Я.С. Ульяновой обладает несомненной научной ценностью и новизной, выводы сделаны на основании большого числа наблюдений на основании адекватных методов статистического анализа.

Теоретическая и практическая значимость диссертации определяется, в первую очередь, усовершенствованием диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов Новосибирской области, важностью использования автором схемы обследования больных для выявления острой фазы заболевания, чувствительностью, информативностью и своевременностью применения избранных тестов.

Комплексная оценка клинических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов в острой ВИЧ-инфекцией в ряде случаев позволяет прогнозировать варианты течения острой фазы болезни, осуществлять ранний

индивидуализированный подход к лечению пациентов. Новые диагностические приемы улучшат качество обследования и лечения больных.

Модифицирование антиретровирусной терапии с включением в схему эльсульфавирина, применение данной схемы сразу после постановки диагноза позволяют повысить приверженность больных к лечению и в короткие сроки получить положительный результат в виде снижения вирусной нагрузки, в последующем довести ее до неопределяемого уровня.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет классическую структуру работ и изложена на 137 страницах, состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 64 отечественных и 117 зарубежных источников. 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, рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции, сложностях диагностики, лечения и профилактики. Обзор литературы по форме и содержанию написан логично, структурировано, с глубоким анализом затронутых вопросов, представленных в теме диссертации, что свидетельствует о высоком теоретическом уровне подготовки диссертанта.

Во второй главе диссертации приведены сведения о больных и обследованных группах, структуре и методах, использованных в данной работе. Наглядно представлен дизайн исследования, даны критерии включения и исключения пациентов в исследование, гендерная и возрастная характеристика пациентов, применяемые общеклинические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические методы. Автором обследовано 300 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в периоде с 2017–2019 гг. Верификация диагноза острой ВИЧ-

инфекции проводилась с помощью специально разработанного на территориальном уровне диагностического алгоритма, согласно которому данный диагноз подтверждался при получении положительного результата ИФА АТ/АГ, отрицательного или сомнительного ИБ и последующего обнаружения методом ПЦР РНК ВИЧ в крови. В последующем, согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10, диагноз дополнительно подтверждался методом ИБ. Методы исследования современны и информативны, использовались в сопоставлении с эпидемиологическими клиническими данными. Представление собственных материалов диссертант осуществляет так же логично и последовательно, как и написание данных литературы, в строгом соответствии с целью и задачами работы.

В главе 3 приведена эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ и Новосибирской области в 2017–2019 гг. и подходы к выявлению больных в острой стадии болезни. Автором проведен анализ показателей заболеваемости в НСО в сравнении с РФ и СФО за 3 года, соотношения путей передачи в НСО, распределения ВИЧ-инфицированных по социальным группам. 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. Также проведен анализ заболеваемости у беременных женщин и новорожденных в НСО. У больных острой ВИЧ-инфекцией вследствие высокой вирусной нагрузки возрастает риск полового, а также вертикального путей передачи. Поэтому одной из важных эпидемиологических задач по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией является своевременное выявление лиц с острой ВИЧ-инфекцией. В НСО сохраняется высокая частота установления диагноза ВИЧ-инфекции на 4 ее стадии, соответственно этому, позднее начало АРТ, что уже мало влияет на продолжительность жизни пациентов вследствие декомпенсации иммунных механизмов защиты организма. Приведены данные о числе умерших и структуре причин летальности при ВИЧ-инфекции, указана проблема позднего начала АРТ

во многих случаях. Исходя из приведенных автором данных, сведения о случаях острой ВИЧ-инфекции не приводятся в Госдокладах.

Низкий уровень диагностики острой ВИЧ-инфекции определяется не только в НСО, но многих других регионах РФ. Без объединения инфекционной службы с Центром СПИД невозможно решить задачу сплошного обследования инфекционных больных на ВИЧ-инфекцию. В НСО такая необходимость возникла в 2017 г. с момента слияния ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» с «Центром по профилактике и борьбе со СПИД», когда с помощью приказа на территориальном уровне, фактически, был успешно реализован принцип раннего выявления больных острой ВИЧ-инфекцией. Его значение трудно переоценить, потому что в острой фазе заболевания определяется максимальная заразность больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемию можно остановить, только используя всю систему мероприятий, включающих выявление, лечение и дальнейшее динамичное наблюдение больных острой ВИЧ-инфекцией. В диссертации представлен алгоритм обследования больных в стационаре и на амбулаторном этапе для выявления ВИЧ-инфекции не только у серопозитивных, но и у серонегативных пациентов.

В главе 4 представлена клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области. В целом, клиническая картина имела неспецифические, характерные для многих инфекционных заболеваний симптомы: лихорадку различной выраженности и длительности, лимфаденопатию, экзантему и др. У таких больных, поступающих в диагностическое отделение инфекционного стационара, без обязательного обследования на ВИЧ невозможно заподозрить острую ВИЧ-инфекцию. Автор убедительно показывает, что при острой ВИЧ-инфекции на фоне высокой вирусной нагрузки формируется вся палитра патологических процессов, характерных для данной нозологической формы: иммунодефицит со значительным снижением CD4, тромбоцитопения, развитие вторичных заболеваний, преимущественно, в виде пневмонии, кандидоза, герпетических инфекций, активация туберкулезной инфекции. На основании проведенного исследования в практических рекомендациях предложено обследование на ВИЧ

всем больным, обращающимся в различные медицинские учреждения по поводу лихорадки, особенно в сочетании с экзантемой или лимфаденопатией.

В главе 5 представлены молекулярно-генетические особенности острой ВИЧ-инфекции в НСО и сравнительная ее характеристика при заражении разными субтипами ВИЧ-1. Данные о молекулярно-генетической характеристике ВИЧ в Новосибирской области и течении острой ВИЧ-инфекции, вызванной новым рекомбинантным вирусом CRF63_02A, в литературе отсутствуют. Автором установлено генетическое различие циркулирующих изолятов ВИЧ-1, полученных от 167 больных острой ВИЧ-инфекцией. Спектр идентифицированных вирусов включал четыре комбинации с преобладанием нового рекомбинантного вируса CRF63_02A, по сравнению с классическим субтипом А; редко выявлялись вирусы субтипа В и рекомбинантный вирус CRF02_AG.

Изучение рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий, представляет большой научный и практический интерес. Так в регионах мира с тенденцией к снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией преобладают основные генетические варианты ВИЧ-1 (субтипы А и В), тогда как на территориях с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией наблюдается увеличение распространенности различных рекомбинантных форм возбудителя. При этом меняется клиническая картина ВИЧ-инфекции: в большей мере манифестируются симптомы острого периода болезни, далее может возникать быстрое прогрессирование заболевания. Вирусу необходимо продолжить свое существование, изменив свойства в сторону либо увеличения заразности, но облегчения клинических форм, либо утяжеления клиники и увеличения количества неблагоприятных исходов. Сибирь является уникальной территорией, где эпидемия ВИЧ имеет свои особенности: с 2008 г. отмечается значительное повышение уровня заболеваемости и изменение клинической картины ВИЧ-инфекции с преобладанием тяжелых форм. «Всплеск» ВИЧ-инфекции в Сибири произошел в то время, когда на ее территории начал распространяться рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1.

Автор установила, что острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF 63_02A1 в 2017-2019 гг., имела более выраженную клиническую симптоматику, вирусную нагрузку и иммунодефицит, по сравнению с обусловленными другими вариантами ВИЧ-1.

В 6 главе представлен опыт лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с включением в комплекс средств этиотропной терапии российского препарата – ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) нового поколения – эльсультавина. Преимуществами его являются хорошая переносимость и медленное формирование резистентности. ESV имеет высокую способность связывания с обратной транскриптазой ВИЧ-1 даже в условиях её конформационных изменений, вызванных мутациями. Это формирует уникальный профиль резистентности, отличный от других препаратов этого же класса. Исследования по эффективности использования эльсультавина у больных острой ВИЧ-инфекцией ранее никем не проводились. Раннее начало АРТ в инфекционной больнице, ее дальнейшее использование амбулаторно при непосредственном участии диссертанта в условиях динамического наблюдения в Центре по профилактике и борьбе со СПИД представляет собой ключевой раздел организации лечебных мероприятий, способствующий достижению в короткие сроки вирусологического ответа с последующей вирусологической ремиссией у 100 % больных, продолживших лечение.

В разделе «Обсуждение результатов» автор проводит анализ проделанной работы. Обсуждение написано интересно с привлечением литературных данных, раскрывая основные клинико-диагностические и молекулярно-генетические аспекты острой ВИЧ-инфекции, что убедительно показывает целесообразность включения комплекса использованных в диссертации методик в схему обследования больных.

Выводы диссертации имеют важное теоретическое и практическое значение, могут быть использованы как в педагогическом процессе при изучении темы «ВИЧ-инфекция», так и в практике здравоохранения для своевременной диагностики и лечения острой ВИЧ-инфекции.

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 диссертации нет.

Вопросы по оппонируемой работе:

1. Как в настоящее время обстоит дело с регистрацией больных острой ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области?
2. Каков процент постановки на учет данной категории больных, раннего назначения АРТ и приверженности к лечению?

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, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от

24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по профилактике и борьбе
со СПИД и инфекционными заболеваниями
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»
доктор медицинских наук, доцент

Скляр Лидия Федоровна

«22» октября 2021 г.

почтовый адрес: 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 55
e-mail: kcspid@mail.ru
тел.: +7(423)263-63-72

Подпись д.м.н., доцента Скляр Л.Ф. заверяю:
Начальник отдела кадров ГБУЗ
«Краевая клиническая больница №2»

М.Б. Собко