

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Федерального государственного  
Бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»  
академик РАН, доктор биологических  
наук, профессор **В.В. Зверев**



2018 г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации Федерального государственного  
Бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» о научно-  
практической значимости диссертации Зайцевой Натальи Николаевны  
«Комплексный подход к совершенствованию системы  
эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе  
молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий»,  
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 14.02.02- Эпидемиология**

#### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на прилагаемые усилия, ВИЧ-инфекция по-прежнему остается одной из серьезнейших проблем отечественного здравоохранения. По состоянию на 31 декабря 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 220 659 человек. Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает расти. За 2017 г. в России выявлено 104 402 новых случаев ВИЧ-инфицирования среди граждан РФ, что на 2,2% больше, чем в 2016 г. Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2017 г. составила 643,0 на 100 тыс. населения. За 2017 г. в Российской Федерации умерло 31 898 больных ВИЧ-инфекцией (на

4,4% больше, чем за аналогичный период 2016 г.). Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Выросло число регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией ( $> 0,5\%$  от численности населения): с 22-х в 2014 г. до 32 в 2017 г. Наибольший уровень пораженности населения наблюдается в возрастной группе 30–44 года, т.е. среди лиц трудоспособного возраста, что неизбежно приведет к негативному многофакторному воздействию на демографические процессы и социально-экономическое развитие.

При нынешнем стремительном темпе распространения ВИЧ-инфекции, осуществление эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией является основой для разработки стратегии противодействия эпидемии и оценки эффективности мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данного заболевания. Приволжский федеральный округ характеризуется довольно высоким уровнем пораженности и значительными показателями заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией. Кумулятивное число ВИЧ-инфицированных, выявленных на административных территориях округа, на 31 декабря 2017 г. составило 249 684 человек, а показатель пораженности – 592,4 на 100 000 населения. В 2017 г. в субъектах Приволжского федерального округа выявлено 20 900 новых случаев ВИЧ-инфекции, в том числе 173 - у детей. Учитывая сложившуюся неблагоприятную ситуацию по ВИЧ-инфекции в Приволжском округе, разработка комплексного подхода к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на территории данного региона, включающего широкое использование современных молекулярно-генетических методов и компьютерных программных решений на основе геоинформационных технологий, является чрезвычайно актуальной задачей, поскольку позволит научно-обоснованно принимать управляющие стратегические решения по предупреждению дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции.

## **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с темами Государственного задания «Современные аспекты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Приволжском федеральном округе» и «Молекулярно-генетический мониторинг и социальные аспекты профилактической работы в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в ПФО», в Приволжском окружном центре по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора. Работа связана с соответствующими отраслями народного хозяйства (наука и здравоохранение) и естественных наук (молекулярная биология), и состоит в научно-обоснованной разработке усовершенствования системы надзора за развитием эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, с использованием комплекса молекулярно-генетических методов и современных геоинформационных технологий на модели Приволжского федерального округа РФ.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Несомненная научная новизна работы состоит в том, что научно обоснован и разработан комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, с включением в информационную и диагностическую подсистему мониторинга, современных молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий, реализованный на модели Приволжского федерального округа Российской Федерации. На основе ретроспективного эпидемиологического анализа и данных сероэпидемиологического мониторинга, впервые дана комплексная оценка динамики, тенденций и особенностей развития

эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в масштабе ПФО за 27-летний период наблюдения (1988-2014гг.). Выявлено, что многолетний формат эпидемии ВИЧ-инфекции в ПФО представлен формированием двух периодов своего развития: предэпидемическим (1988-1995гг.) и периодом эпидемии (1996-2014гг.) с постепенным и последовательным вовлечением в эпидемический процесс всех субъектов округа, механизмов и путей передачи инфекции, возрастных и социальных категорий населения. Установлено значительное (в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ) снижение охвата тестированием доли лиц из групп высокого риска инфицирования ВИЧ в течение 2000-2014гг., с одновременным ростом выявляемости ВИЧ-инфекции среди них.

Получены новые знания об особенностях циркуляции различных генетических вариантов вируса на административных территориях ПФО; о распространенности резистентных штаммов ВИЧ и структуре мутаций; о генетических особенностях организма человека, инфицированного ВИЧ. Установлено, что в оба периода наблюдения на территории ПФО доминировал субтип А:  $91,3 \pm 1,7\%$  в 2008-2010гг. и  $96,4 \pm 0,9\%$  в 2011-2014гг. Вторым по частоте обнаружения являлся субтип В ( $8,7 \pm 0,9\%$  и  $2,0 \pm 0,4\%$  соответственно). Показано более широкое субтипное разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1 в образцах периода 2011-2014гг., обусловленное появлением рекомбинантных форм (AB, AG, CRF06\_srx) и штамма субтипа С, имеющих филогенетическое родство и молекулярно-эпидемиологические связи с отдаленными вариантами вируса из различных стран мира и регионов России, подтвержденные результатами филогенетического анализа.

Молекулярно-генетический мониторинг уровня распространенности мутаций лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам на территории субъектах ПФО выявил отсутствие мутаций в генах RT и PR ВИЧ, ассоциированных с первичной резистентностью вируса. Показатель уровня распространенности мутаций лекарственной устойчивости у «наивных» ВИЧ-инфицированных лиц с давним сроком инфицирования,

проживающих на территории ПФО, составил 1,5%. Установлено, что в структуре мутаций, определяющих вторичную фармакологическую резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам, доминируют замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов группы НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) в  $56,3 \pm 1,2\%$  случаев, группы ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) в  $33,1 \pm 1,8\%$  случаев и группы ИП (ингибиторы протеазы) в  $10,5 \pm 1,2\%$  случаев. Вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум или более классам антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов округа выявлены в  $21,4 \pm 1,6\%$  случаев. Выявлена тенденция к нарастанию числа мутаций резистентности в гене PR ВИЧ с  $3,9 \pm 0,7\%$  в 2009г. до  $16,4 \pm 1,4\%$  в 2014г. Гендерный анализ частоты встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, показал, что уровень распространенности последней у мужчин достоверно превышал таковой среди женщин, начиная с 2010г. ( $p < 0,05$ ). В среднем 1,0 мутация была зарегистрирована на одну обследованную женщину, в то время как соответствующий результат для мужчин был 1,3 мутации.

Разработанный автором работы комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией позволил выявить, что основными группами нарушений в организации и проведении преаналитического этапа молекулярной диагностики в надзоре за циркуляцией резистентных штаммов ВИЧ на территории ПФО, оказывающих существенное влияние на результативность, информативность и объективность получаемых результатов, являются: нарушения, связанные с выполнением правил обследования и назначения теста на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам; нарушения в заполнении/оформлении документации; нарушения при работе с биологическим материалом. На основе полученных данных был оптимизирован алгоритм проведения преаналитического этапа исследований

по определению резистентности вируса к антиретровирусным препаратам, обеспечивающий высокое качество проводимого анализа, достоверность и информативность получаемых результатов. Также, впервые был разработан и внедрен в практику работы специалистов «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», включающий раздел «ВИЧ-инфекция». Данный атлас позволяет повысить уровень эпидемиологической диагностики, расширить методическую базу проведения эпидемиологического мониторинга различных нозологий инфекционного генеза и, как следствие, осуществлять своевременное и эффективное проведение соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение уровня заболеваемости населения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты, полученные в ходе выполнения работы, имеют также теоретическую и практическую ценность. В результате проведенного исследования дано теоретическое обоснование и получено практическое подтверждение значимости и целесообразности использования комплекса молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией как дополнительных действенных инструментов мониторинга данной нозологии.

Полученные данные, характеризующие профиль резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, используются в практической работе специалистов территориальных центров СПИД ПФО, медицинских отделов ГУФСИН РФ по субъектам ПФО в рамках стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Это позволяет контролировать приверженность терапии, оценивать вирусологические и иммунологические критерии ее

эффективности с целью корректировки используемых схем лечения или замены их на новые.

Результаты проведенных исследований явились основой для разработки федеральных клинических рекомендаций «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ», позволяющих дополнить имеющуюся нормативно-правовую базу, регламентирующую проведение преаналитического и постаналитического этапов генотипирования ВИЧ.

Полученные в процессе работы нуклеотидные последовательности участков генома изолятов ВИЧ, выделенных от инфицированных пациентов, депонированы в международную базу GenBank, а также Российскую базу данных резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, что повышает представленность российских вариантов вируса в базах данных, способствуя более эффективной реализации алгоритмов генотипирования.

Помимо этого, материалы, полученные при проведении филогенетического анализа данных нуклеотидных последовательностей, явились важным дополнением и объективным доказательством установления возможного источника инфекции в эпидемических очагах ВИЧ-инфекции. Данный методологический подход используется для оказания практической помощи органам здравоохранения, учреждениям Роспотребнадзора, следственным органам МВД субъектов ПФО.

Разработанный «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», включающий раздел «ВИЧ-инфекция» внедрен в практическую работу специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора, а также в учебный процесс кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России при подготовке студентов медико-профилактического, лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов, интернов, клинических ординаторов, что позволяет наряду с повышением уровня квалификации специалистов, повысить уровень эпидемиологического надзора и расширить возможности классического мониторинга ВИЧ-инфекции.

Материалы атласа используются аппаратом полномочного представителя Президента Российской Федерации по Приволжскому федеральному округу при осуществлении контроля мер, предпринимаемых регионами округа по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции, а также для оценки угроз в данной сфере.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Усовершенствованная система надзора за развитием эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, с использованием комплекса молекулярно-генетических методов и современных геоинформационных технологий позволяет оптимизировать сероэпидемиологический мониторинг ВИЧ-инфекции, с дифференциацией структуры обследований и максимальной степенью доступности населению обследованию на маркеры ВИЧ-инфекции. Позволяет оптимизировать молекулярно-эпидемиологический мониторинг лекарственно устойчивых штаммов вируса, включающий совершенствование нормативно-правовой базы и централизацию исследований по проведению генотипирования ВИЧ в федеральных НИИ эпидемиологического профиля на базе окружных центров по профилактике и борьбе со СПИД. Разработанный комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией показал необходимость включения информационных технологий в систему мониторинга эпидемического процесса актуальных инфекционных нозологий (в том числе, ВИЧ-инфекции), а также необходимость создания единого информационного поля и доступа к данным многолетнего мониторинга, наряду с доступом к справочным/аналитическим материалам. С учетом идеологии и методологии создания геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас ПФО», представляется целесообразным распространить опыт разработки и применения материалов



раздела «ВИЧ-инфекция» указанного проекта, при проведении мониторинга ВИЧ-инфекции в масштабе Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора работы состоит в определении задач исследования, разработке методических подходов к объему и структуре проводимых исследований. Автором проведены сбор, обобщение и анализ полученных данных, сформулированы научные положения работы и выводы. Внедрение в практику выполнены автором лично. Автор является непосредственным разработчиком раздела «ВИЧ-инфекция» электронного эпидемиологического атласа ПФО, созданного во ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, в том числе 18 статей в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК РФ», одна статья в зарубежном журнале и 27 тезисов в сборниках материалов российских и зарубежных конференций. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» (№ 2015621143 от 24.07.2015г.).

### **Структура диссертации**

Диссертационная работа построена по классическому типу и представляет собой рукопись на 378 страницах машинописного текста, состоящей из введения; обзора литературных данных; материалов и методов; 5-ти глав собственных исследований; обсуждения результатов; заключения; выводов; практических рекомендаций и перспективы дальнейшей разработки темы; списка цитируемой литературы; списка сокращений, а также 32 приложений, включающих Акты о внедрении материалов

электронного эпидемиологического атласа ПФО в практическую работу Управления Роспотребнадзора и Центров гигиены и эпидемиологии на территории субъектов округа; Акт внедрения материалов электронного эпидемиологического атласа ПФО в работу аппарата полномочного представителя Президента РФ в ПФО; Акт внедрения диссертационной работы в учебный процесс ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

В введении обозначена актуальность проблемы, указана цель и задачи исследования, научная новизна и основные положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре представлен обширный материал по исследуемой диссертантом теме, состоящий из 189 отечественных и 129 зарубежных источников. В «Материалах и методах» подробно и чётко описаны все используемые в работе методы. Результаты исследования представлены подробно, с хорошим иллюстративным материалом (диссертация иллюстрирована 61 рисунком и 27 таблицами), с ясными и логическими выводами. Объективность и достоверность научных результатов не вызывают сомнений, так как они основаны на квалифицированном комплексном использовании современных методов, соответствующих поставленным задачам. Выводы обоснованы и отражают представленную работу. Количество и качество публикаций соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Основные положения диссертационной работы были неоднократно доложены на российских и международных конференциях.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Зайцевой Натальи Николаевны «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является

законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок, осуществлено решение научной проблемы по оптимизации сероэпидемиологического и молекулярно-эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции на модели Приволжского Федерального Округа, имеющей важное значение для эпидемиологии.

Актуальность темы, объем клинического материала, новизна полученных результатов, а также практическая значимость работы соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013», предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук.

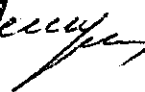
Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции отдела вирусологии  
...20 августа...2018 г., протокол № 4....

Заведующий лабораторией  
диагностики вирусных инфекций,  
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова,  
д.м.н., профессор



В. Ф. Лавров

Подпись Лаврова В.Ф. заверено  
Ученый секретарь, ФГБНУ НИИВС  
им. И.И. Мечникова, к.б.н.



Н.И. Андропова

105064, г. Москва  
Малый Казенный переулок, д.5а  
Тел. 8(495) 917-49-00  
e-mail: mech.inst@mail.ru