

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Канестри Вероники Геннадиевны «Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования.

Масштабы, скорость распространения и глубокие социальные последствия ВИЧ-инфекции требуют пристального внимания к этому заболеванию и принятия мер для предотвращения развития эпидемии. В связи с этим, широкое внедрение антиретровирусной терапии в России способствовало не только продлению жизни больных ВИЧ-инфекцией, но и сохранению приемлемого ее качества за счет поддержания иммунной системы на уровне, препятствующем возникновению оппортунистических инфекций, онкологических заболеваний, которые раньше являлись непосредственной причиной смерти. Учитывая пожизненный прием антиретровирусных препаратов, схемы лечения должны быть оптимальны не только по эффективности, но также по безопасности и переносимости. Развитие токсических лекарственных эффектов требует в ряде случаев проведения коррекционных мероприятий или изменения схемы антиретровирусной терапии (АРВТ). Еще одной важной проблемой является сочетанное применение лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний (туберкулеза, хронических вирусных гепатитов), которое создает ряд трудностей в ведении таких пациентов. Несмотря на большое количество зарубежных исследований, посвященных вопросам безопасности и переносимости антиретровирусной терапии, полностью экстраполировать эти данные на когорту российских пациентов невозможно, поскольку она имеет существенные отличия по полу, возрасту, доле больных с сопутствующей патологией и т.д. Кроме того, в России практически отсутствуют работы по обоснованию индивидуализированной противовирусной терапии, которые базируются на системном подходе к учету побочных эффектов и проведены на большом клиническом материале.

В связи с этим тема диссертационного исследования Канестри В.Г. представляет научный и практический интерес, а его актуальность не вызывает сомнения.

Цель работы и задачи сформулированы четко и ясно и успешно решены в ходе исследования.

Работа, представленная на 309 страницах компьютерного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований с результатами изучения ранних клинически выраженных нежелательных явлений, гематологических, метаболических нарушений, гепатотоксичности у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусные препараты, отдельные главы посвящены безопасности противовирусной терапии

хронических гепатитов и противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, отражены основные аспекты ведения больных, начинающих принимать АРВТ. Далее автор представляет обсуждение результатов и заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 337 источников, 281 из которых - на иностранном языке. Работа документирована 64 таблицами, хорошо иллюстрирована 43 рисунками, приведено 6 клинических примеров по каждой главе собственных исследований.

Во введении автор кратко осветила современное состояние изучаемой проблемы и четко сформулировала не только цель своей работы, но и поставленные перед ней конкретные задачи.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, содержит большой объем современных научных сведений, полученных при изучении нежелательных явлений у больных ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ. Здесь автором проявлено умение целенаправленно систематизировать и аргументировать данные, необходимые для успешного решения поставленных научных задач. Заканчивается раздел формулировкой вопросов по изучаемой проблеме, которые в настоящее время все еще остаются у ученых и практических врачей.

Оценивая главу «Материалы и методы», нужно отметить, что работа выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных методов исследования, которые являются адекватными поставленным задачам. Достоинством диссертации является комплекс выбранных общеклинических, лабораторных, молекулярно-биологических, иммунологических, генетических и инструментальных методов, которые позволили всесторонне изучить частоту и степень выраженности побочных эффектов при использовании различных схем АРВТ, оценить безопасность и переносимость лекарственных препаратов при проведении лечения хронических вирусных гепатитов и туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Результаты получены при анализе большого объема клинического материала: в работе используются данные динамического наблюдения и обследования 2034 взрослых больных ВИЧ-инфекцией в течение первого года лечения.

Методы статистической обработки полученных результатов являются оптимальными. Помимо стандартных параметрических и непараметрических критериев автором произведен расчет отношения шансов возникновения различных токсических эффектов с доверительным интервалом 95%.

В разделе с описанием собственных результатов работы последовательно и логично представлены выполненные исследования и полученные данные, сгруппированные в главы в соответствии с решаемыми научными задачами.

Клинический материал и результаты многостороннего лабораторного обследования тщательно изучены в группах больных, сформированных по разным признакам, что позволило автору провести многофакторный анализ и выявить прогностические критерии высокого риска развития ранних токсических проявлений при использовании антиретровирусных препаратов.

Например, применение эфавиренза приводит к увеличению риска нарушений со стороны ЦНС в 30 раз, а использование лопинавира – к повышению вероятности возникновения желудочно-кишечных симптомов в 20 раз. При анализе гематологических параметров, диссертантом выявлены наиболее клинически значимые отклонения при назначении этиотропной терапии ВИЧ-инфекции - анемия и эритропения, которые встречались у 16,3% и 36,3% пациентов, и были связаны с применением зидовудина в схемах АРВТ. Автором установлено, что факторами риска развития выраженной гепатотоксичности при начале терапии были сопутствующие хронические вирусные гепатиты, исходное повышение трансаминаз и назначение режима АРВТ на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). При сочетании нескольких факторов риска, шансы развития гепатотоксичности 3-4 степени возрастали в 66 раз.

Автором выявлено, что метаболические нарушения могут быть обусловлены самой ВИЧ-инфекцией, любыми антиретровирусными препаратами в разной степени и дополнительными факторами. Однако вероятность их развития зависит не только от применения конкретных антиретровирусных препаратов, но и от длительности лечения, особенно в сочетании с курением.

Необходимо отметить уникальные результаты, полученные при изучении генетических маркеров ранних клинически выраженных нежелательных явлений у российских больных ВИЧ-инфекцией при назначении антиретровирусных препаратов. Автором установлено, что генетический аллель UGT1A1*28 в гомозиготном состоянии встречается примерно у 15% больных ВИЧ-инфекцией. Назначение атазанавира таким пациентам приводит к развитию выраженной гипербилирубинемии через 1 год лечения в 86% случаев, а через 2 года – в 100%, тогда как при отсутствии этого маркера – только у 10-20% пациентов. Другой генетический маркер - HLA B*5701, ассоциирующийся с развитием реакции гиперчувствительности к абакавиру, по данным автора, встречается у 4% больных. В случае отсутствия этого аллеля аллергическая реакция развивается лишь у 0,8% пациентов, которым назначают абакавир, что свидетельствует о высокой прогностической ценности теста.

Совершенно новые научные данные представлены по результатам исследования влияния хронических гепатитов и туберкулеза, а также их лечения на безопасность и переносимость антиретровирусных препаратов с разными механизмами действия. Диссертантом был проведен детальный анализ результатов наблюдения и обследования 580 больных с коинфекцией ВИЧ и хронический вирусный гепатит и 348 больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом. Автор доказала, что одновременная терапия нескольких инфекций повышает вероятность развития любых побочных эффектов АРВТ в 2-6 раз по сравнению с лечением только ВИЧ-инфекции.

Эффективность коррекции возникающих нарушений была изучена и проанализирована автором у пациентов с разными схемами лечения, в том числе при использовании отечественного препарата фосфазид, не имеющего аналогов на мировом фармацевтическом рынке.

Глава 7 посвящена описанию диссертантом основных аспектов ведения больных ВИЧ-инфекцией, связанных с безопасностью лечения: представлена классификация ранних нежелательных явлений при начале АРВТ, дана форма мониторинга нежелательных явлений и четкие алгоритмы коррекции выявляемых нарушений, включающих гематологические, метаболические отклонения, гипербилирубинемия, гепатотоксичность и другие побочные эффекты.

В заключении автор проводит обсуждение, анализ и сопоставление полученных ею в ходе работы собственных данных с литературными сведениями. Диссертантом установлено, что общая частота нежелательных явлений в первый год АРВТ составляет около 40% и не отличается от зарубежных данных. Однако среди больных ВИЧ-инфекцией в России больше частота неврологических нарушений, анемии, гепатотоксичности, а метаболические проявления (липидные и углеводные) встречаются реже, что обусловлено более молодым возрастом российских пациентов, высокой распространенностью сопутствующих заболеваний (хронических вирусных гепатитов и туберкулеза) и спектром используемых АРВ-препаратов.

В этой части диссертационной работы автор определяет современное представление о безопасности и переносимости АРВТ, описывает особенности проявлений нежелательных явлений в зависимости от схем применяемой терапии, сочетания этиотропного лечения ВИЧ-инфекции с лечением сопутствующей патологии, обосновывает необходимость персонифицированного подхода к коррекции побочных эффектов, доказывает важность раннего выявления факторов риска развития непереносимости препарата для формирования приверженности и повышения терапевтической эффективности лечения. Данный раздел построен логично, убедительно и полностью отражает весь объем и значимость проведенного исследования. Выводы, целиком и полностью вытекающие из содержания работы, четко и ясно сформулированы.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных результатов.

Работа выполнена на большом фактическом материале и является результатом многолетних разносторонних исследований по выбранной проблеме. Комплексный подход к изучению всего спектра ранних побочных эффектов этиотропной терапии ВИЧ-инфекции, к выявлению факторов риска их возникновения, к определению оптимальных коррекционных мероприятий позволили получить обоснованные, достоверные и объективные результаты.

Положения и выводы, полученные в работе, сформулированы автором на основании глубокого анализа большого объема данных и его правильной статистической обработки, что позволяет также признать их полностью обоснованными и достоверными.

Анализ диссертации показывает, что исследование проведено методически правильно и логично.

Научная новизна

Научная новизна работы В.Г. Канестри заключается в том, что автором впервые на основании изучения комплекса клинико-лабораторных, иммунологических и молекулярно-генетических данных получены новые сведения о частоте, выраженности и факторах риска развития побочных эффектов различных антиретровирусных препаратов и схем АРВТ, применяемых для лечения больных ВИЧ-инфекцией в России. Впервые рассчитана вероятность развития токсических эффектов антиретровирусных препаратов при наличии и отсутствии факторов риска.

Разработана новая научная концепция оценки терапевтической эффективности схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, которая включает не только больных с неэффективностью проводимого лечения, но и пациентов, прервавших терапию по причине возникших побочных эффектов.

Отдельного внимания заслуживают впервые полученные результаты распространенности в российской популяции генетических маркеров, отвечающих за токсические проявления при использовании некоторых антиретровирусных препаратов, и определение их прогностического значения.

Установлены гендерные отличия в частоте и выраженности таких побочных эффектов антиретровирусной терапии, как гематологические, метаболические нарушения и гепатотоксичность. Например, анемия чаще встречается у женщин, получавших зидовудин (52,2%), чем у мужчин (12,3%) с такой же схемой лечения. Напротив, липидные отклонения больше характерны для мужчин, в связи с чем необходимо проявлять определенную настороженность к этой категории больных из-за возможного развития кардиоваскулярных заболеваний.

При наблюдении крупной когорты взрослых больных ВИЧ-инфекцией получены новые данные о переносимости лечения при сочетанном применении АРВТ с противотуберкулезными препаратами и сочетанном лечении ВИЧ-инфекции и хронических гепатитов. Автором доказано увеличение частоты развития анемии в 4 раза и нейтропении в 28 раз при сочетанной терапии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита, а также анемии и гепатотоксичности – в 9-10 раз при сочетании антиретровирусной и противотуберкулезной терапии.

Диссертантом научно обоснованы алгоритмы ведения больных с развитием клинически значимых нежелательных явлений и показания к проведению корректирующих мероприятий для купирования побочных эффектов. В работе впервые сформулированы принципы дифференцированного подхода к оптимизации антиретровирусной терапии для предотвращения или устранения побочных эффектов. Впервые в России разработана классификация ранних побочных эффектов АРВ-препаратов, позволяющая определить дальнейшую индивидуальную тактику ведения больных ВИЧ-инфекцией.

Практическая значимость.

Следует высоко оценить практическую значимость работы, которая заключается в разработке форм учета и мониторинга нежелательных явлений

при использовании АРВТ, которая может быть использована в практическом здравоохранении. Автором предложены рекомендации по выбору оптимальной схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией для повышения приверженности терапии и улучшения качества жизни пациента.

Подтверждена обоснованность и определены показания к проведению тестирования на наличие генетических маркеров раннего развития таких нежелательных явлений, как гипербилирубинемия и реакция гиперчувствительности.

Диссертантом определены принципы персонифицированного подхода к коррекции побочных эффектов АРВТ. Автором разработано 7 алгоритмов коррекции клинически значимых нежелательных явлений при использовании различных режимов АРВТ и терапии сопутствующей патологии у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, которые необходимы для работы практических врачей.

На основании результатов, полученных автором, ежегодно вносились изменения и дополнения в российские протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, утверждаемые национальным научным обществом инфекционистов.

Представленная работа выполнена с несомненной тщательностью и содержит новые сведения о клинических и патогенетических аспектах ВИЧ-инфекции на фоне антиретровирусной терапии, что позволяет определить новые подходы к ведению больных. В целом, диссертация производит благоприятное впечатление, как по содержанию, так и по техническому оформлению, и демонстрирует эрудицию автора, как исследователя.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Результаты диссертационной работы неоднократно докладывались на съездах, конгрессах и научно-практических конференциях и стали основой для разработки нормативных документов, используемых в работе лечебно-профилактических учреждений.

По теме диссертации опубликовано 60 работ, в том числе 32 – в журналах, рекомендованных в перечне ВАК.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации полностью нашли отражение в автореферате, изложенном на 48 страницах.

Заключение.

Диссертация Канестри Вероники Геннадиевны «Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является законченной квалификационной научной работой, в которой на основании выполненных исследований решена весьма актуальная и важная проблема современной медицинской науки по совершенствованию лечения взрослых больных ВИЧ-инфекцией, что имеет важное народно-хозяйственное значение – увеличение продолжительности и качества жизни больных ВИЧ-инфекцией.

По методическому уровню, объему и методам исследования, научно-практической значимости диссертационная работа Канестри В.Г. полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 "Инфекционные болезни", а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

профессор кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

доктор медицинских наук, профессор

Токмалаев

Анатолий Карпович

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макл

(495) 434-53-00, <http://www.rudn.ru>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
«Российский университет дружбы народов»

Подпись д.м.н., профессора А.К. Токмалаева заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

медицинского института РУДН

д.м.н., профессор

рович

да Анатольевна