

Заключение комиссии диссертационного совета Д.208.114.01

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора» по диссертации Канестри Вероники Геннадиевны «Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни»

Научный консультант доктор медицинских наук, профессор Кравченко Алексей Викторович, ведущий научный сотрудник СНИОЭП СПИД ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненного диссертационного исследования:

- разработана новая научная концепция оценки эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, подразумевающая не только вирусологическую и иммунологическую эффективность лечения, но и терапевтическую эффективность, которая включает долю пациентов, прервавших терапию по причине развившихся побочных эффектов;

- сформулировано современное представление о безопасности и переносимости антиретровирусной терапии, определены особенности проявлений токсических эффектов в зависимости от схем применяемой терапии, сочетания этиотропного лечения ВИЧ-инфекции с лечением сопутствующей патологии;

- разработана классификация ранних побочных эффектов антиретровирусных препаратов, позволяющая определить дальнейшую тактику ведения больных ВИЧ-инфекцией;

- выявлены прогностические критерии высокого риска развития нежелательных явлений, связанных с применением различных схем антиретровирусной терапии, а также дополнительные критерии риска

развития побочных эффектов, не связанные с антиретровирусными препаратами. Впервые рассчитана математическая вероятность развития токсических эффектов антиретровирусных препаратов при наличии и отсутствии факторов риска;

- впервые научно обоснованы показания к проведению корректирующих мероприятий для купирования побочных эффектов и принципы дифференцированного подхода к оптимизации антиретровирусной терапии для предотвращения или устранения побочных эффектов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о закономерностях и патогенетических механизмах развития ранних побочных эффектов антиретровирусных препаратов. Изложены новые факты о частоте и выраженности побочных эффектов различных антиретровирусных препаратов и схем, применяемых для лечения больных ВИЧ-инфекцией в России, в том числе с использованием отечественного препарата фосфазид, что послужило основанием для доказательства важности персонализированного подхода к подбору терапии для ее высокой терапевтической эффективности и долгосрочности;

- научно обоснована причинно-следственная связь между использованием различных антиретровирусных препаратов для лечения больных ВИЧ-инфекцией и развитием ряда нежелательных явлений;

- доказана важность раннего выявления факторов риска развития непереносимости препарата для формирования приверженности и повышения терапевтической эффективности лечения;

- определены генетические маркеры, имеющие прогностическое значение для развития токсических эффектов при использовании антиретровирусной терапии, а также их распространенность в России;

- установлены гендерные отличия в частоте и выраженности таких побочных эффектов антиретровирусной терапии, как гематологические и

метаболические нарушения, а также гепатотоксичности при назначении невирапина;

- научно обоснованы алгоритмы ведения больных при развитии клинически значимых нежелательных явлений у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами и туберкулезом, получающих как антиретровирусную терапию, так и сопутствующее лечение указанных инфекций;

- обоснована необходимость индивидуального подхода к коррекции побочных эффектов антиретровирусной терапии и лечения сопутствующих заболеваний;

- применительно к проблематике диссертации эффективно (то есть эффективно с получением обладающих новизной результатов) на большой когорте больных ВИЧ-инфекцией использован комплекс современных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, инструментальных и компьютерных методов, а также методов статистической обработки полученных данных;

- изложены положения и аргументы, показывающие отсутствие влияния хронических вирусных гепатитов на частоту побочных эффектов при использовании ингибиторов протеазы ВИЧ в схеме антиретровирусной терапии, но существенное повышение частоты развития гепатотоксичности при использовании ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы;

- выявлено значительное увеличение частоты развития анемии и нейтропении при сочетанной терапии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С или туберкулеза, а также гепатотоксичности - при сочетании антиретровирусной терапии с противотуберкулезной терапией.

Значение полученных соискателем результатов для практики определяется тем, что:

- разработана форма учета и мониторинга нежелательных явлений при использовании антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, что

позволяет осуществить оценку и долгосрочное прогнозирование терапевтической эффективности антиретровирусной терапии, а также минимизировать долю больных, прекращающих лечение по причине побочных эффектов;

- внесены изменения и дополнения в ежегодно пересматриваемые протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией национального научного общества инфекционистов;

- определены показания для проведения тестирования на наличие UGT1A1*28, позволяющие предотвратить развитие гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией, получающих или планирующих получать атазанавир в схемах антиретровирусной терапии;

- предложено использование биохимического определения уровня ЛПВП и ЛПНП в качестве прогностического критерия развития сердечно-сосудистых заболеваний для более полной оценки безопасности антиретровирусной терапии в рутинной клинической практике;

- дополнены рекомендации по выбору оптимальной схемы антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, начинающих лечение впервые, с точки зрения краткосрочной и долгосрочной безопасности, что улучшает приверженность лечению и качество жизни пациентов;

- на большом клиническом материале подтверждена обоснованность широкого использования теста на наличие генетического аллеля HLA B*5701 в отечественной клинической практике;

- разработаны алгоритмы коррекции клинически значимых побочных эффектов при использовании различных режимов антиретровирусной терапии и препаратов для лечения сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов, способствующие длительному продолжению полноценной терапии с улучшением ее безопасности и качества жизни больных в условиях реальной клинической практики;

- полученные результаты обеспечивают оптимальное планирование учреждениями здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь

больным ВИЧ-инфекцией, превентивных и коррекционных мероприятий в отношении терапии ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний среди больных, состоящих на диспансерном учете.

Оценка достоверности полученных исследований выявила:

- использованные методы применялись в соответствии с поставленными задачами;

- методическая база клинико-лабораторного и инструментального анализа отвечает современным требованиям и соответствует основным положениям в исследовании ВИЧ-инфекции;

- собственные данные получены при анализе большого объема клинического материала: 2034 больных ВИЧ-инфекцией, состоявших на диспансерном учете в ФНМЦ ПБ СПИД ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, 18 территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, проходивших стационарное лечение в туберкулезной клинической больнице №7 г. Москвы, клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга или отбывавших наказание в учреждениях ФСИН;

- анализ безопасности и переносимости антиретровирусной терапии включал оценку всех возникавших клинических и лабораторных побочных эффектов: неврологических, кожных, желудочно-кишечных, гематологических, метаболических нарушений и гепатотоксичности;

- оценка влияния хронических вирусных гепатитов на безопасность антиретровирусной терапии и противовирусного лечения хронического гепатита С проводилась у 580 больных с сочетанной инфекцией, а влияния туберкулеза и противотуберкулезной терапии на развитие побочных эффектов при одновременно проводимом лечении этих заболеваний - у 348 больных;

- использовано сравнение авторских и литературных данных. Анализ уровня современного изучения безопасности и переносимости антиретровирусной терапии, при котором использованы научные работы, опубликованные в ведущих отечественных и зарубежных журналах, а также

информация, представленная на международных конгрессах и симпозиумах, свидетельствует, что полученные диссертантом результаты, высказанные гипотезы и заключения соответствуют развитию современной науки, а в некоторых аспектах ее опережают;

- использованы современные методы сбора и обработки исходной информации (в том числе, оценка отношения шансов, анализ Каплана-Майера), адекватный дизайн исследования.

Степень достоверности результатов проведенной работы обеспечивается представительностью и достоверностью исходных данных, научной постановкой задач исследования, большим числом наблюдений, наличием сравнительных групп пациентов и обоснованным выбором методов исследования.

Обоснованность и достоверность результатов определяется высоким научно-методическим уровнем работы и большим объемом материалов исследования. Все это позволило представить адекватные результаты в соответствии с принципами доказательной медицины.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственной организации автором работы на всех этапах исследования: при формулировании цели и задач исследования, его научном обосновании, при разработке систематических подходов и организации обследования пациентов, личном наблюдении и лечении больных ВИЧ-инфекцией, при наборе и обработке статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, составлении алгоритмов коррекции нежелательных явлений при проведении антиретровирусной терапии, а также лечении сопутствующих заболеваний. Полученные материалы проанализированы автором с помощью современных статистических методов и статистически значимы. Автором лично подготовлены рисунки и таблицы, документально подтверждающие полученные результаты, а также материалы к публикациям и докладам на конференциях по теме диссертации. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из цели и задач исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Основные положения, результаты и выводы полностью согласуются с современными представлениями о лечении ВИЧ-инфекции.

Комиссия Диссертационного Совета пришла к выводу о том, что диссертация представляет научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного Совета.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Токмалаев Анатолий Карпович, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии ФГБУ ВПО «Российский университета Дружбы народов» Минобрнауки России;

Гаджикулиева Мадина Маратовна, гражданка Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

Исаков Василий Андреевич, гражданин Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» РАМН.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ.

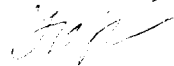
Заключение подготовили члены Диссертационного Совета:

Доктор медицинских наук



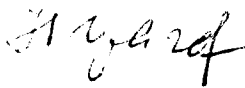
Шабалина С.В.

Доктор медицинских наук



Понежева Ж.Б.

Доктор медицинских наук



Грачева Н.М.