

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».

С момента открытия существования вируса иммунодефицита человека были достигнуты впечатляющие успехи в области изучения самого возбудителя ВИЧ-инфекции, вызываемых им патологических процессов в организме, диагностики и, безусловно, этиотропного лечения. Постоянно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые антиретровирусные лекарственные средства, однако до сих пор схема терапии должна содержать не менее трех препаратов, которые больной вынужден принимать ежедневно. Поскольку все используемые в настоящее время антиретровирусные препараты (АРВ-препараты) высокоэффективны, то есть успешно подавляют репликацию вируса и улучшают иммунный статус больного, на первый план выходит проблема безопасности и переносимости антиретровирусной терапии (АРВТ). Токсическое действие препаратов нередко является причиной нерегулярного приема лекарств, а около четверти пациентов прекращают лечение в первый год терапии. Каждый АРВ-препарат обладает своим спектром токсичности, а вся схема лечения может вызывать многообразные побочные эффекты одновременно в нескольких органах и системах.

Необходимо отметить, что в России примерно 2/3 ВИЧ-инфицированных лиц страдают хроническими вирусными гепатитами, а туберкулез занимает первое место в структуре вторичных заболеваний. Иногда сложно отличить побочные эффекты АРВТ от проявлений ВИЧ-инфекции, других одновременно протекающих заболеваний или

оппортунистических инфекций, а также от побочных эффектов препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, что значительно осложняет ведение больных ВИЧ-инфекцией и требует персонифицированного подхода.

Несмотря на большое количество данных литературы по этой проблеме, все они характеризуются ограниченностью и разрозненностью. Целенаправленного всестороннего изучения указанного круга вопросов в одной когорте больных до настоящего времени не проводилось.

В связи с этим тема диссертационной работы Канестри В.Г., посвященная безопасности и переносимости АРВТ, чрезвычайно актуальна и своевременна.

Характеризуя диссертацию, отметим, что работа представлена в виде компьютерного печатного текста на 309 страницах, построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов, методов исследования, полученных собственных результатов, а также обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 337 источников. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами, 43 рисунками, 6 клиническими наблюдениями по каждому затронутому аспекту.

Во введении автор четко формулирует цель работы и ее задачи. Цель исследования была определена как повышение терапевтической эффективности антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией на основе подбора оптимальных схем с учетом их безопасности и переносимости. Поставленные задачи логично вытекают из цели исследования и полностью раскрывают ее.

Обзор литературы состоит из 6 глав и является вводным материалом, облегчающим понимание работы, и посвящен современной трактовке проблемы безопасности АРВТ в целом, а также отдельным побочным эффектам (желудочно-кишечным, кожным, неврологическим, гематологическим нарушениям, дислипидемии, отклонениям углеводного обмена и гепатотоксичности АРВ-препаратов). Также приводятся сведения о

возможностях коррекции возникающих нежелательных явлений. Кроме того, автор анализирует современную научную литературу по сочетанной ВИЧ-инфекции и хроническим вирусным гепатитам, побочным эффектам противовирусной терапии хронических гепатитов и особенностям тактики применения АРВТ у больных коинфекцией. В 6-й главе обзора критически разбираются одновременно протекающие ВИЧ-инфекция и туберкулез.

Обзор литературы написан четко, дает хорошее представление об изучаемой проблеме, показывает высокий уровень знаний диссертанта и умение выделять главную информацию и систематизировать ее.

Глава «Материалы и методы исследования» написана подробно и свидетельствует о высоком, современном уровне проведения работы. Диссертантом использован комплекс клинических, серологических, иммунологических, молекулярно-биологических (в том числе генетических), инструментальных и статистических методов исследования. Автором использована методика оценки шансов развития различных нежелательных явлений при использовании схем АРВТ и отдельных препаратов.

Собственным исследованиям посвящено 7 глав. В 1 главе описаны ранние клинически выраженные нежелательные явления у больных ВИЧ-инфекцией, получавших АРВТ, а также генетические маркеры этих побочных эффектов. Диссертант подробно разбирает желудочно-кишечные, неврологические и кожные проявления у больных ВИЧ-инфекцией в течение первого года терапии в зависимости от используемых АРВ-препаратов. Определяет значение генетического аллеля UGT1A1*28 для развития гипербилирубинемии у больных ВИЧ-инфекцией при применении атазанавира в схеме АРВТ. Часть главы посвящена исследованию другого генетического маркера HLA B*5701, наличие которого является противопоказанием для назначения абакавира, по данным автора, у 3.7% больных ВИЧ-инфекцией.

Во 2-й главе описаны гематологические нарушения у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВ-препараты в различных

сочетаниях. Автор проводит многофакторный анализ гематологических показателей в динамике в зависимости от нуклеозидной основы терапии и 3-го препарата в схеме АРВТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ или ингибиторы протеазы, ИП), а также от исходных лабораторных параметров, пола и проводит анализ эффективности коррекции этих нарушений. Надо отметить, что диссертант раскрывает патогенетический механизм развития анемии при назначении зидовудина и научно обосновывает использование в качестве прогностического признака возникновения этого токсического эффекта снижение количества эритроцитов.

В 3-й главе представлены данные по гепатотоксичности у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от схемы АРВТ, класса используемых препаратов, исходного уровня трансаминаз, наличия хронических вирусных гепатитов, выявлены факторы риска развития этого побочного эффекта. Диссертантом установлено, что самыми неблагоприятными АРВ-препаратами у больных с хроническими гепатитами или исходным повышением ферментов печени являются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, применение которых приводит к выраженной гепатотоксичности у 30% больных. Наиболее безопасными АРВ-препаратами были ингибиторы протеазы (гепатотоксичность развивалась только у 10% больных). Автором выявлена зависимость повышения трансаминаз при использовании невирапина от пола и исходного иммунного статуса.

4-ая глава посвящена изучению метаболических нарушений (липидных и углеводных) у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от схемы АРВТ, длительности терапии, пола и курения. Автор оценивает эффективность коррекции этих побочных эффектов заменой препаратов в схеме АРВТ. Проведенный диссертантом многофакторный анализ позволил выявить не только связанные с терапией факторы риска возникновения метаболического синдрома, но и дополнительные предикторы.

В 5-й главе представлены нежелательные явления при проведении АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия коинфекции с хроническими вирусными гепатитами и проведения противовирусного лечения ХГС. Сочетанная терапия двух инфекций приводит к возникновению нежелательных явлений у 68% больных (по сравнению с 27% у пациентов, получавших лечение только одной инфекции) и, соответственно переносится хуже. Автор делает акцент на предпочтительно раннем начале лечения ХГС (до назначения АРВТ) по ряду причин: велика вероятность полного излечения от гепатита современными схемами противовирусной терапии, лучшая переносимость только противовирусной терапии, более частое развитие гепатотоксичности АРВ-препаратов у больных коинфекцией, чем при моноинфекции. Отдельное внимание диссертант уделяет анализу токсических эффектов одновременной терапии двух инфекций в зависимости от нуклеозидной основы АРВТ и третьего препарата в схеме.

В 6-й главе описано лечение больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Динамическое наблюдение и обследование было проведено у 346 больных сочетанной патологией. Определено негативное влияние двойной инфекции на безопасность и переносимость АРВТ и противотуберкулезной терапии. Отдельно автором изучена безопасность препарата из группы ингибиторов интегразы ралтегравира в схеме АРВТ без удвоения его дозировки (как назначалось до настоящего времени) у больных, получавших одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Показан хороший профиль переносимости данной схемы АРВТ и доказана возможность использования ее у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом.

В 7-й главе диссертант резюмирует полученные данные и представляет основные аспекты ведения больных ВИЧ-инфекцией, начинающих принимать АРВТ. Дана классификация ранних побочных эффектов АРВТ, описаны факторы риска развития побочных эффектов АРВТ и их влияние на терапевтическую эффективность. Определена и обоснована тактика выбора

схем АРВТ с учетом их безопасности. Представлены разработанные автором алгоритмы коррекции побочных эффектов и форма их мониторинга.

В конце работы приведено обобщающее обсуждение результатов, показывающее значимость проведенной работы и ее место в современной науке. Глубокий и всесторонний анализ экспериментального материала в сопоставлении с данными литературы позволили автору сделать ряд важных выводов.

Выводы работы полностью корректны и подтверждены результатами проведенных диссертантом исследований.

Достоверность и объективность полученных результатов не вызывают сомнений и базируются на комплексном использовании адекватных поставленным задачам, современным, хорошо зарекомендовавшим себя в исследовательской практике методов, а также значительным репрезентативным объемом исследований (почти 60 000 различных исследований при динамическом наблюдении 2034 больных из 18 регионов Российской Федерации), проведенных на высоком методическом уровне. В работе представлен большой объем научной информации, детально описаны и проанализированы практически все побочные эффекты антиретровирусной терапии, встречающиеся у больных в течение первого года лечения.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые проведено длительное комплексное исследование по выявлению частоты и выраженности ранних побочных эффектов современных схем антиретровирусной терапии, в том числе отечественного препарата фосфазид у граждан России, страдающих ВИЧ-инфекцией.

Диссертантом определены прогностические критерии высокого риска развития побочных эффектов при различных схемах АРВТ, а также дополнительные критерии риска появления нежелательных явлений, не связанные с этиотропным лечением ВИЧ-инфекции. Рассчитана вероятность

развития токсических эффектов антиретровирусных препаратов при наличии и отсутствии факторов риска.

Проведенное диссертантом прямое сравнительное исследование, не имеющее аналогов в литературе, не обнаружило влияния хронических вирусных гепатитов на частоту нежелательных явлений при применении ингибиторов протеазы в схеме АРВТ, но выявило значительное повышение частоты развития гепатотоксичности при использовании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Автор представляет впервые полученные данные о гендерных отличиях по частоте и выраженности таких побочных эффектов АРВТ, как гематологические и метаболические нарушения, а при назначении невирапина – гепатотоксичности.

Впервые в России проведено исследование по определению генетического аллеля UGT1A1*28 у больных ВИЧ-инфекцией и выявлено его прогностическое значение для развития гипербилирубинемии при использовании атазанавира в схеме АРВТ. Доказано, что пациенты, имеющие гомозиготный генотип этого генетического маркера, подвержены серьезному риску повышения уровня билирубина 3-4 степени и возникновению желтухи.

Диссертантом впервые научно обоснованы показания к проведению различных корректирующих мероприятий для купирования побочных эффектов и принципы оптимизации АРВТ для профилактики и ликвидации нежелательных явлений.

Новой явилась и разработанная автором классификация ранних побочных эффектов АРВ-препаратов, позволяющая определить дальнейшую персонифицированную тактику ведения больных ВИЧ-инфекцией.

Учитывая прикладной характер диссертационной работы, **практическая значимость** не вызывает сомнений и заключается в разработке формы учета и мониторинга нежелательных явлений в процессе АРВТ, а также 7 алгоритмов коррекции клинически значимых побочных эффектов при использовании различных режимов АРВТ и терапии

сопутствующей патологии у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся как на амбулаторном, так и стационарном лечении. Эти разработки помогут практическим врачам быстро принять решение о дальнейшем ведении пациентов при возникновении нежелательного явления с целью улучшения качества их жизни и повысить приверженность терапии, а значит, и ее терапевтическую эффективность.

Автором определены показания для проведения тестирования на наличие генетического аллеля UGT1A1*28. Подтверждена обоснованность широкого применения теста на наличие HLA B*5701 в клинической практике для нашей страны. Для более полной оценки липидных нарушений и прогноза сердечно-сосудистого риска обосновано включение теста на уровень ЛПВП и ЛПНП в рутинную клиническую практику.

Дополнены рекомендации по выбору оптимальной схемы АРВТ с учетом индивидуальных особенностей больного. Необходимо отметить, что диссертант является членом экспертной группы, которая разрабатывает протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, ежегодно утверждаемые национальным обществом инфекционистов.

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

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение. В целом, 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. 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:

Заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания»,
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Исаков

109240, г.Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
(495) 698-53-60, <http://www.vniit.ru>

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт питания»

Подпись д.м.н., профессора В.А. Исакова заверяю:

Исакова В.А.
Симир
20 февраля