

## **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 диссертационной работы**

Глобализация современного общества принесла с собой угрозу пандемий инфекционных болезней. Серьезным напоминанием о такой угрозе служит ВИЧ-инфекция. По социальной значимости, экономическому ущербу ВИЧ/СПИД занимает лидирующее положение в росте заболеваемости и причинах смерти, что и определяет актуальность проведения лечения. Одно из величайших достижений в истории медицины - антиретровирусная терапия (АРВТ), основными целями которой являются улучшение качества и увеличения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, предупреждение развития вторичных заболеваний, снижение риска передачи ВИЧ-инфекции. В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в ведении больных ВИЧ-инфекцией. Однако с увеличением числа препаратов стали еще более очевидными проблемы приверженности, токсических и побочных эффектов терапии, что приводит к смене режимов вплоть до отмены схемы лечения и снижает ее «терапевтическую» эффективность.

Несмотря на возрастающий во всем мире интерес к проблеме нежелательных явлений при назначении антиретровирусных препаратов, до настоящего времени в России остаются нерешенными вопросы учета и коррекции побочных эффектов антиретровирусной терапии. Немаловажное значение имеет изучение частоты, факторов риска и степени выраженности ранних побочных эффектов при использовании различных схем антиретровирусной терапии в зависимости от гендерных отличий и генетических особенностей. Определение взаимосвязи между этими показателями с выявлением прогностических критериев высокого риска и дополнительных критериев риска развития побочных эффектов, связанных и не связанных с антиретровирусными препаратами, является крайне важным для персонализированного выбора оптимальной схемы антиретровирусной терапии, что определяет актуальность данного исследования

Принимая во внимание высокую распространенность в России среди больных ВИЧ-инфекцией хронических вирусных гепатитов, туберкулеза в структуре вторичных заболеваний, развитие токсических эффектов при проведении терапии, что приводит к дополнительным сложностям в ведении пациентов, оценка безопасности сочетанной терапии нескольких инфекций является практически важным для отечественного здравоохранения.

В связи с актуальностью темы диссертационной работы Канестри В.Г., посвященной безопасности и переносимости современных схем антиретровирусной терапии, исследования в этом направлении представляют большой научный и практический интерес.

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

Новизной исследования является то, что впервые на территории Российской Федерации проведена оценка безопасности и переносимости антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от схемы лечения и получены современные данные о частоте и выраженности ранних побочных эффектов антиретровирусных препаратов.

Автором впервые в России разработана классификация ранних побочных эффектов антиретровирусных препаратов, что позволяет определить дальнейшую тактику ведения больных ВИЧ-инфекцией.

Впервые в отечественной практике получены новые данные о влиянии гендерных отличий, генетических особенностей на развитие таких побочных эффектов антиретровирусных препаратов, используемых в схеме лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, как анемия, метаболические нарушения, гепатотоксичность. К примеру, при назначении зидовудина достоверно чаще у женщин развиваются эритропения, анемия, у мужчин в процессе лечения – достоверно более выражены изменения показателей липидного обмена. Показано, что при использовании атазанавира в схеме антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией с гомозиготным генотипом по аллелю UGT1A1\*28 в 53 раза повышается риск развития выраженной гипербилирубинемии, что приводит к отмене препарата в течение первого года лечения у 43% пациентов. В результате определено прогностическое значение генетического аллеля UGT1A1\*28 среди больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, выявление аллеля HLA B\*5701 является противопоказанием для назначения абакавира у 3,7% ВИЧ-инфицированных пациентов.

Автором впервые на большом клиническом материале доказано значительное увеличение частоты развития анемии, нейтропении при сочетанной терапии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С, туберкулеза,

и гепатотоксичности - при сочетании антиретровирусной с противотуберкулезной терапией. Так, развитие гепатотоксической реакции, токсической анемии и гранулоцитопении привело к замене или отмене противотуберкулезных препаратов у 50% пациентов и антиретровирусных препаратов у 29%.

Впервые определены критерии риска развития побочных эффектов, связанные с применением различных схем антиретровирусной терапии и не связанные с антиретровирусными препаратами с расчетом вероятности развития токсических эффектов антиретровирусных препаратов при наличии и отсутствии факторов риска.

В результате систематизации побочных эффектов впервые разработаны алгоритмы их коррекции и подбора оптимальных схем антиретровирусной терапии, что повышает терапевтическую эффективность лечения.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и статистически значимы, основываются на достаточном объеме клинического материала. Объем проведенных исследований и их научно-методический уровень достаточны для получения достоверных выводов. Использованные автором современные клинико-лабораторные и статистические методики позволили эффективно решить поставленные задачи и обеспечили достоверность исследования, что позволяет свидетельствовать о высокой степени обоснованности научных положений и выводов, представленных в диссертационной работе.

### **Практическая значимость исследования**

Практическая значимость работы обусловлена результатами исследования, показавшими обоснованность широкого использования теста на наличие HLA В\*5701 в отечественной клинической практике и необходимость внесения изменений в протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией для более полной оценки безопасности антиретровирусной терапии в рутинной клинической практике и персонализированного выбора оптимальной схемы лечения.

Использование разработанных форм учета и мониторинга нежелательных явлений при проведении антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, алгоритмов коррекции побочных эффектов при использовании различных режимов терапии ВИЧ-инфекции и

сопутствующей патологии, способствует улучшению безопасности лечения и качества жизни больных в условиях реальной клинической практики.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Канестри В.Г. изложена на 309 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, 7 глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, включающего 337 источников (56 отечественных и 281 зарубежных). Диссертационный материал иллюстрирован 43 рисунками, 64 таблицами и 6 клиническими примерами.

В разделе «Введение» автор убедительно излагает актуальность проблемы и отражает все аспекты выполненного исследования. Исходя из актуальности современных направлений по совершенствованию лечения больных ВИЧ-инфекцией, автором была поставлена следующая цель исследования: повышение терапевтической эффективности антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией на основе подбора оптимальных схем с учетом их безопасности и переносимости. Для решения поставленной цели были сформулированы 6 задач, которые полностью соответствуют теме диссертации.

Обзор литературы написан детально и обстоятельно. В нем отражены все современные концепции спектра нежелательных явлений у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Используемая в работе литература современна, органично вливается в текст диссертации во всех ее разделах. Следует отметить, что диссертант хорошо владеет литературными навыками – глава легко и с интересом читается.

В главе «Материалы и методы» дизайн исследования и методы клиничко-лабораторной, инструментальной диагностики являются современными и полностью отвечают цели и задачам работы. Следует отметить масштабность проведенных исследований. Так, объектом исследования были 2034 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, которые состояли на диспансерном учете в федеральном центре СПИД ЦНИИЭ Роспотребнадзора и в 18 территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, проходили стационарное лечение в туберкулезной клинической больнице №7 г. Москвы, клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга или отбывали наказание в учреждениях ФСИН.

Ценным является разнообразие методик исследования - клинического, иммунологического, молекулярно-биологического, молекулярно-генетического, инструментального, положенных в основу работы, с последующей тщательной статической обработкой полученных данных.

На первом этапе исследования для выявления ранних клинически выраженных побочных эффектов антиретровирусной терапии автором были проанализированы результаты обследования 467 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым терапия была назначена впервые. При этом через 6 месяцев АРВТ побочные эффекты развились уже у 41,8% пациентов, не получающих одновременное лечение сочетанных заболеваний (туберкулеза и хронических вирусных гепатитов). Диссертантом установлено, что в этой группе пациентов, российской популяции ВИЧ-инфицированных лиц, развившиеся, в первую очередь, выраженные нарушения центральной нервной системы и психоэмоциональной сферы, а так же нарушение функции желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, анемия, гепатотоксичность и метаболические нарушения, связанные с антиретровирусной терапией, приводят к замене или отмене препаратов у 10% больных. Следует отметить, что частота нежелательных явлений в первый год АРВТ совпадает с данными зарубежной литературы, но спектр побочных эффектов отличается существенно.

Для оценки различий в частоте и выраженности побочных эффектов в зависимости от генетических особенностей, автором проведен анализ генетических маркеров ранних клинически выраженных нежелательных явлений антиретровирусной терапии. Так, получены данные о распространенности генетического аллеля UGT1A1\*28 среди больных ВИЧ-инфекцией и определено его прогностическое значение для развития гипербилирубинемии при применении атазанавира в схеме АРВТ. Кроме того, показано развитие реакции гиперчувствительности у пациентов с наличием аллели HLA B\*5701 при назначении абакавира, что требует обязательного проведения генетического теста с целью предотвращения нежелательных явлений терапии. Прежде в России такие исследования не проводились и эти данные можно отнести к разряду уникальных. Результаты, полученные диссертантом, несомненно, имеют важное научное и практическое значение.

Интересны разделы, касающиеся изучения возникающих гематологических, метаболических нарушений и гепатотоксичности у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ. Получены данные о

гендерных отличиях в частоте и выраженности этих побочных эффектов антиретровирусной терапии.

Проведенный многофакторный анализ гематологических параметров у 350 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших разные схемы АРВТ в течение 48 недель, показал, что большинство гематологических нарушений (анемия, эритропения) развивались на 24 неделе лечения, и основным фактором риска возникновения этих нарушений было назначение зидовудина в схеме терапии, что согласуется с данными литературы. При этом, среди больных, не получавших зидовудин, регистрировали анемию и эритропению только 1 степени (4,2% и 7,1% случаев соответственно), при назначении препарата - 3-4 степени (19,3% и 43,3% случаев соответственно)

Автором показано, что одним из наиболее неблагоприятных факторов риска развития гепатотоксичности является повышение АЛТ перед началом АРВТ, особенно у больных, принимающих АРВ-препараты класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и наличие хронического вирусного гепатита (риск возникновения гепатотоксичности 3 степени увеличивается в 1,7 раз при использовании ингибиторов протеаз и в 17,1 раз при применении ННИОТ).

В сравнении с зарубежными данными, полученные диссертантом результаты показали меньшую частоту метаболических нарушений, что объясняется более молодым возрастом пациентов, который напрямую связан с исследуемыми показателями. Кроме того, было указано, что необходимо подбирать схему АРВТ, обладающую наименьшим влиянием на уровни липидов и рекомендовать пациентам отказаться от курения. Это объясняется тем, что в течение первого года АРВТ усугубляет липидные нарушения, вызванные ВИЧ, особенно влияя на уровень триглицеридов и липопротеидов высокой плотности. В процессе лечения эти показатели восстанавливаются, но вместе с тем, нарастает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности, что ведет к повышению индекса атерогенности. Довольно высокий методический уровень выполнения данного раздела позволил сделать эти заключения.

Проведенный автором дальнейший анализ по безопасности и переносимости терапии у больных ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами (580 пациентов) или туберкулезом (348 пациентов) показал, что применение сочетанной терапии ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний увеличивает вероятность развития любых побочных эффектов АРВТ до 6 раз. Оценка влияния на безопасность сочетанной терапии так же проводилась с использованием отечественного препарата фосфазида в качестве нуклеозидной основы АРВТ.

Среди пациентов с туберкулезом, получающих противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, частота замены препаратов или отмены АРВТ возрастает до 29%. Для существенного снижения частоты нежелательных явлений сочетанной терапии при сохранении ее эффективности у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, автором рекомендовано использование препаратов новых классов, например, ралтегравира в качестве препарата выбора в схеме АРВТ.

Таким образом, персонифицированный подход к назначению схемы антиретровирусной терапии или ее изменению в связи с развившимися побочными эффектами позволяет длительно сохранить хорошую эффективность, безопасность, переносимость режима лечения и повысить качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В главе, посвященной описанию основных аспектов ведения больных ВИЧ-инфекцией, начинающих принимать антиретровирусную терапию, связанные с безопасностью, автором разработана классификация нежелательных явлений, возникающих в процессе лечения, с учетом факторов риска развития побочных эффектов АРВТ, их влияния на терапевтическую эффективность с созданием мониторинга побочных эффектов и алгоритмов их коррекции. Важно подчеркнуть, что выработанный диссертантом системный подход к учету побочных эффектов антиретровирусной терапии и их коррекции, является результатом одного из первых исследований в этом направлении в отечественной практике.

Заключение отражает суть работы, написано в дискуссионном ключе, с представлением большого числа альтернативных взглядов на проблему подбора оптимальных схем антиретровирусной терапии с учетом их безопасности и переносимости.

Выводы аргументированы, полностью соответствуют задачам исследования и отражают основные результаты работы.

В целом диссертационная работа Канестри В.Г. выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале, большом объеме исследований для получения и обоснования выносимых на защиту положений и рекомендаций.

Замечаний к содержанию и оформлению представленной работы нет.

Материалы диссертационной работы получили широкое обсуждение среди медицинской общественности на российских и международных симпозиумах, научно-практических конференциях.

По теме диссертации автором опубликовано 60 печатных работ, из них - 32 в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых в перечне ВАК.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения проведенного исследования.

## 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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема в развитии приоритетного направления исследований в медицине - в области инфекционных болезней по повышению эффективности лечения взрослых больных ВИЧ-инфекцией, что имеет важное народно-хозяйственное значение - улучшение качества и увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

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  
и эпидемиологии

ГБОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

М.М. Гаджикулиева

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

8 (495) 609-67-00, <http://www.msmsu.ru>

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись д.м.н., профессор:  
Ученый секретарь Ученого  
МГМСУ им. А.И. Евдоким  
д.м.н., профессор

«07» \_\_\_\_\_ 201

Ю.А. Васюк