

**«УТВЕРЖДАЮ»**

ректор  
работе  
фессор  
МАПО  
уликов

2015 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущего учреждения – ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Канестри Вероники Геннадиевны на тему «Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.09 – Инфекционные болезни.

### **Актуальность темы выполненной работы**

В России, как и во всем мире, снижение смертности и улучшение качества жизни больных ВИЧ-инфекцией, большинство из которых являются лицами молодого трудоспособного возраста, достигается применением этиотропной терапии. Однако прием антиретровирусных препаратов часто сопровождается развитием ранних и поздних побочных эффектов, которые снижают эффективность лечения, требуют в ряде случаев коррекции побочных эффектов или изменения схемы антиретровирусной терапией (АРВТ). Существенная доля пациентов имеет сопутствующую патологию (хронические вирусные гепатиты и туберкулез различных локализаций), поэтому серьезной проблемой ведения таких больных является необходимость применения лекарственных препаратов для лечения вторичных заболеваний в сочетании с АРВТ. Следует отметить, что современная антиретровирусная терапия назначается пожизненно, а профиль ее безопасности и хорошая переносимость являются важной частью приверженности пациентов лечению и высокой терапевтической эффективности используемых схем. В связи с этим, изучение частоты, степени выраженности токсических

эффектов, выявление факторов риска их развития представляет научный и практический интерес. Несмотря на большое количество зарубежных исследований, посвященных вопросам безопасности и переносимости АРВТ, в России практически отсутствуют работы по обоснованию персонализированной противовирусной терапии, которые базируются на системном подходе к учету побочных эффектов и проведены на большом клиническом материале.

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что диссертационная работа Канестри В.Г., представляющая комплексное изучение безопасности и переносимости антиретровирусной терапии, определение факторов риска развития токсических эффектов при применении различных режимов лечения, обоснование индивидуального подхода к выбору препаратов, несомненно, актуальна, а ее связь с медицинской наукой (инфекционными заболеваниями) и с клинической деятельностью очевидна.

Целью проведенной работы явилось повышение терапевтической эффективности антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией на основе подбора оптимальных схем с учетом их безопасности и переносимости.

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

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнения и определяется следующими положениями:

- впервые получены комплексные данные о частоте и выраженности ранних побочных эффектов (желудочно-кишечных, неврологических, кожных проявлений, гематологических, метаболических нарушений, гепатотоксичности) современных антиретровирусных препаратов, в том числе отечественного препарата фосфазид, у граждан Российской Федерации, получающих антиретровирусную терапию. Впервые в РФ проведена оценка безопасности и переносимости АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от режима терапии. Выявлена зависимость нарушений липидного обмена от длительности лечения;

- впервые в отечественной практике выявлены гендерные отличия в частоте и выраженности гематологических и метаболических нарушений при проведении

лечения ВИЧ-инфекции, а также гепатотоксичности при назначении невирапина;

- впервые в России получены данные о распространенности генетического аллеля UGT1A1\*28 у больных ВИЧ-инфекцией и определено его прогностическое значение для развития гипербилирубинемии при применении атазанавира в схеме АРВТ;

- впервые проведенное прямое сравнительное исследование позволило выявить отсутствие влияния хронических вирусных гепатитов на частоту побочных эффектов при использовании ингибиторов протеазы в схеме антиретровирусной терапии, а также существенное повышение частоты развития гепатотоксичности при использовании ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Доказано значительное увеличение частоты развития анемии и нейтропении при сочетанной терапии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С или туберкулеза, а также гепатотоксичности - при сочетании антиретровирусной и противотуберкулезной терапии;

- установлены прогностические критерии высокого риска развития побочных эффектов при применении различных схем терапии ВИЧ-инфекции, а также дополнительные критерии риска, 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 подходов к оптимизации антиретровирусной терапии для предотвращения или устранения побочных эффектов;

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

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Полученные диссертантом результаты имеют высокую ценность как для

науки, так и в практической деятельности врачей-инфекционистов. Работа по методам исследования адекватна и своевременна, носит комплексный характер, направлена на решение важной научной проблемы в области инфекционных болезней.

На основании полученных диссертантом научных результатов внесены изменения и дополнения в ежегодно обновляемые протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, утвержденные национальным научным обществом инфекционистов, и уже внедрены в практику работы учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь больным ВИЧ-инфекцией. Определены показания для проведения тестирования на наличие генетического аллеля UGT1A1\*28, подтверждена обоснованность широкого использования теста на наличие генетического аллеля HLA B\*5701 в рутинной клинической практике, предложено использование биохимического определения уровня липопротеидов высокой и низкой плотности в плазме крови для более полной оценки безопасности лечения, а также дополнены рекомендации по персонализированному выбору оптимальной схемы антиретровирусной терапии. Основные положения диссертации вошли в «Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний» МЗ и социального развития РФ и ФСИИ.

Научные результаты, полученные соискателем, имеют практическую значимость, так как позволили разработать форму учета и мониторинга нежелательных явлений при использовании антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении, а также 7 алгоритмов коррекции клинически значимых побочных эффектов при применении различных режимов лечения ВИЧ-инфекции и сопутствующей патологии. Эти научные разработки будут способствовать длительному продолжению полноценного этиотропного лечения ВИЧ-инфекции и улучшению качества жизни больных в условиях реальной клинической практики.

Новые научные подходы к терапии, основанные на раннем выявлении факторов риска развития непереносимости препарата и персонифицированном выборе оптимальной схемы лечения, позволят сформировать хорошую и длительную приверженность лечению и повысить его терапевтическую эффективность. Полученные результаты обеспечивают оптимальное планирование учреждениями здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь больным ВИЧ-инфекцией, профилактических и коррекционных мероприятий в отношении терапии ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний среди больных, состоящих на диспансерном учете.

Критически оценивая значение результатов для науки и практики можно сделать заключение о несомненной важности работы.

### **Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций**

Объем и структура работы не вызывают замечаний. Диссертация изложена на 309 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, семи глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 337 источников, из них 56 отечественных и 281 иностранный. Работа хорошо иллюстрирована 64 таблицами, 43 рисунками, приведены 6 клинических примеров.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом исследований с использованием адекватных и информативных методологических подходов, а также репрезентативной статистической обработки данных: в работе представлены результаты наблюдений за 2034 больными ВИЧ-инфекцией, из них 232 пациента получали сопутствующее лечение хронического гепатита С и 346 больных – противотуберкулезную терапию. Научные положения, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных результатов. Необходимо отметить высокую степень завершенности диссертации в целом и отметить соблюдение соответствий в диссертационной

работе: поставленной цели и задач исследования; задач исследования и его результатов (выводов); содержания автореферата и диссертации; содержания диссертации и опубликованных работ; темы диссертации «Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией» и научной специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Материалы исследований неоднократно представлялись на российских и международных конгрессах, научных конференциях различного уровня и достаточно полно изложены в 60 печатных работах, 32 из которых опубликованы в рекомендуемых ВАК изданиях.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

С учетом полученных соискателем результатов, исследование рекомендуется продолжить и развить ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ.

Полученные автором данные рекомендуется использовать в работе практических медицинских учреждений (инфекционного и терапевтического профиля), оказывающих амбулаторную и стационарную медицинскую помощь больным ВИЧ-инфекцией, для оптимизации антиретровирусной терапии.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе научно-образовательных учреждений вузовской и послевузовской подготовки на кафедрах инфекционных болезней, в учебных программах повышения квалификации врачей-инфекционистов и врачей общей практики.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет. Внедрение результатов работы очень своевременно и важно для улучшения терапевтической эффективности антиретровирусной терапии и повышения качества жизни больных ВИЧ-инфекцией.

### **Заключение**

Диссертация Канестри Вероники Геннадиевны на тему "Безопасность и переносимость современных схем антиретровирусной терапии у взрослых больных

ВИЧ-инфекцией", представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема по оптимизации и индивидуализации антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, имеющая важное народно-хозяйственное значение. По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, а также 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Российская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России «27» января 2015 г., протокол № 2.

Доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный врач РФ,

заведующая кафедрой инфекционных

болезней ГБОУ ДПО РМАПО

Минздрава России

123995 Москва, ул. Баррикадная, д.2/1,  
Тел. (499) 252-21-04, факс (499) 252-00-65,

E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

ОГРН 1027739445876, ОКПО 01896665, ИНН/КПП 7703122485/770301001

Беляева Наталия Михайловна

Подпись доктора медицинских

Ученый секретарь Ученого сов

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрав



ой Н.М. заверяю:

енко Людмила Михайловна