

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Павлова Чавдара Савовича на автореферат диссертации Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы

Проблема внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), является одной из наиболее актуальных в области внутренних болезней и современной гепатологии. Среди внепеченочных проявлений HCV-инфекции ведущее место занимает смешанная криоглобулинемия, которая протекает бессимптомно у большинства пациентов, однако у части больных развивается криоглобулинемический васкулит. Лечение препаратами прямого противовирусного действия приводит к элиминации вируса гепатита С в абсолютном большинстве случаев, в том числе, у пациентов со смешанной криоглобулинемией. В то же время, согласно данным международных исследований, иммунологические нарушения и симптомы криоглобулинемического васкулита могут сохраняться после эрадикации вируса. Таким образом, изучение отдаленных результатов противовирусной терапии и определение факторов, ассоциированных с различными клиническими и иммунологическими исходами у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, является важной задачей практического здравоохранения.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического материала: включено 89 пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, у 43 из которых наблюдался криоглобулинемический васкулит. Цель и задачи сформулированы четко. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, применены современные методы исследования и статистической обработки данных, такие как ROC-анализ, метод исследования кривых Каплана-Майера и логистический регрессионный анализ, что

позволило получить достоверные данные, которые нашли свое отражение в научных положениях и выводах, значимость которых не вызывает сомнений.

Ценность для науки и практики результатов работы

В диссертационном исследовании изучены результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с различными клиническими проявлениями HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита. Показано, что ремиссия кожной пурпуры и артралгий после завершения лечения наблюдается у большинства пациентов, в то время как поражение почек и периферическая полинейропатия сохраняются в более, чем половине случаев.

В рамках диссертационной работы было установлено, что высокая активность HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита по шкале BVAS v.3 до начала противовирусного лечения ассоциирована с отсутствием ремиссии или рецидивом васкулита. Кроме того, был вычислен пороговый уровень суммы баллов по шкале BVAS v.3, который может быть использован для выявления групп пациентов с высоким риском отсутствия ремиссии или рецидивом васкулита.

Выводы и практические рекомендации, приведенные в диссертационной работе, несомненно, являются важными для решения вопросов о тактике ведения больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертационной работы. Диссертация иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает визуальное восприятие материала. В автореферате изложены основные разделы проведенного исследования, в том числе, выводы.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе Гавришевой С.В. не имею.

Заключение

Диссертационное исследование Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С» является законченной научно-квалификационной работой. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Гавришева София

Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), д.м.н. (14.00.05. Внутренние болезни), профессор

Павлов Чавдар Савов

« 25 » апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Павлова Ч.С. удостоверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Отзыв составил Павел Чавдар Савов - заведующий кафедрой терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: +7 (499) 248-53-83, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренних болезней №5 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации Дзгоевой Фатимы Урузмаговны на автореферат диссертации Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – изучению эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов со смешанной криоглобулинемией, ассоциированной с вирусом гепатита С (HCV). Заболеваемость хронической HCV-инфекцией остается на высоком уровне, несмотря на возможность использования препаратов прямого противовирусного действия, которые подавляют репликацию вируса и способствуют наступлению авиремии. В то же время эрадикация вируса гепатита С не всегда приводит к регрессу внепеченочных проявлений HCV-инфекции, среди которых ведущую роль играет смешанная криоглобулинемия.

Многие аспекты противовирусной терапии у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией остаются недостаточно изученными, а большинство исследований, посвященных данной проблеме, имеют невысокую продолжительность наблюдения. В частности, до настоящего времени четко не определена возможность длительной ремиссии и вероятность рецидива криоглобулинемического васкулита после элиминации HCV с помощью противовирусных препаратов. В научной литературе имеются противоречивые данные о частоте элиминации криоглобулинов и нормализации иммунологических показателей в отдаленные сроки после завершения лечения.

Таким образом на сегодняшний день крайне актуальным является изучение отдаленных результатов терапии препаратами прямого противовирусного действия при HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Цель исследования четко сформулирована, задачи соответствуют цели. Методы исследования, использованные в диссертационной работе, включая статистические, современны и отвечают поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и отличаются корректностью формулировок.

В диссертации впервые были проанализированы факторы, ассоциированные с высоким риском назначения иммуносупрессивной терапии после противовирусного лечения. Показано, что у пациентов с поражением почек в рамках HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита вероятность достижения клинического ответа была выше при комбинированной иммуносупрессивной и противовирусной терапии, чем при лечении только препаратами прямого противовирусного действия.

Ценность для науки и практики результатов работы

В работе проведена оценка иммунологических и клинических исходов после завершения терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. По результатам диссертации было показано, что противовирусная терапия сопровождается высокой частотой клинического ответа, однако криоглобулинемия и иммунологические нарушения могут сохраняться в течение нескольких лет после достижения авиремии. Показано, что у трети пациентов развивается рецидив криоглобулинемического васкулита после регресса клинических проявлений. Значимым с практической точки зрения является вывод о необходимости неопределенно долгого наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после

достижения устойчивого вирусологического ответа и ремиссии криоглобулинемического васкулита.

Автором была проанализирована выживаемость пациентов после терапии препаратами прямого противовирусного действия и проведена оценка факторов, ассоциированных с повышенным риском смерти. Показано, что 5-летняя выживаемость больных после окончания противовирусного лечения превышала 85%, а факторами риска неблагоприятного прогноза выступали мужской пол, высокий индекс массы тела и наличие сахарного диабета. Таким образом, автор подчеркивает необходимость коррекции метаболических нарушений на этапе планирования терапевтической тактики для улучшения прогноза больных HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией.

Полученные Гавришевой С.В. результаты могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов и ординаторов по специальности «Внутренние болезни» и применены на практике при разработке стратегий ведения больных с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает все разделы диссертационной работы, написан научным языком, но не перегружен терминологией. Выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе Гавришевой С.В. нет.

Заключение

Диссертационное исследование Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С» является законченной научно-

квалификационной работой. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Гавришева София Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Профессор кафедры внутренних болезней №5 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. (14.01.04 - Внутренние болезни), профессор

Дзгоева Фатима Урузмаговна

11 апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Дзгоевой Ф.У. удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.х.н., доцент

Калагова Рита Владимировна



Отзыв составила Дзгоева Ф.У. профессор кафедры внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, 362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Тел.: 8 (867) 256-32-94, e-mail: sogma@minzdrav.alania.gov.ru

ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук, доцента кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Коротчаевой Юлии Вячеславовны на автореферат диссертации Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы

Пациенты с внепеченочными проявлениями хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), такими как смешанная криоглобулинемия, представляют особую группу больных в связи со сложностью диагностики и подходов к лечению. Так, эрадикация вируса гепатита С с помощью терапии препаратами прямого противовирусного действия способствует элиминации криоглобулинов, иммунологическому и клиническому ответам лишь у части пациентов, а в некоторых случаях возможен рецидив криоглобулинемии и симптомов криоглобулинемического васкулита после транзиторного периода ремиссии. Таким образом, изучение факторов, определяющих эффективность противовирусного лечения и прогноз больных HCV-ассоциированной криоглобулинемией является одной из важных проблем внутренней медицины.

Достоверность результатов диссертации

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко. Для решения поставленных задач применялись корректные методы исследования больных, широкий современный статистический инструментарий. Важно отметить, что проведение клинического исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом. Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций сомнений не вызывает.

Ценность для науки и практики результатов работы

В результате диссертационного исследования проанализированы и описаны основные иммунологические и клинические исходы терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. Одной из сильных сторон исследования является длительный период наблюдения больных после достижения авиремии, что позволило широко и точно изучить динамику иммунологических показателей и клинических проявлений, а также выделить факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом, отсутствием ремиссии или рецидивом криоглобулинемического васкулита.

Автор выделила ряд показателей, требующих контроля после завершения терапии препаратами прямого противовирусного действия и достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, что имеет важное значение для определения долгосрочной тактики ведения больных.

Важным является результат, полученный при анализе иммунологических показателей после окончания противовирусной терапии. Установлено, что у части пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа, даже на отдаленных сроках наблюдения сохраняется сниженный уровень С4 компонента комплемента.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы изложены в 4 научных статьях, опубликованных в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ и международную базу данных Scopus. Во всех работах представлены основные результаты исследования, которые в полном объеме отражают основную идею диссертации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе Гавришевой С.В. не имею.

Заключение

Диссертационное исследование Гавришевой Софии Владимировны на тему «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С» является законченной научно-квалификационной работой. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым

