

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Климовой Елены Анатольевны** на диссертационную работу **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

Достижения в области лечения гепатита С являются моделью успешных трансляционных исследований, позволяющих применить результаты фундаментальных научных исследований к условиям реальной клинической практики. Результаты изучения биологии вирусов и взаимодействия вирусов с клетками человеческого организма сделали возможной борьбу с теми заболеваниями, которые прежде казались непреодолимым бедствием для человечества. Достижения в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, привели к внедрению в систему здравоохранения эффективных методов противовирусного лечения гепатита С. Тем не менее хронический гепатит С по-прежнему представляет собой глобальное бремя для здравоохранения многих стран мира, в том числе и для России. HCV-инфекция не только является одной из ведущих причин цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и способствует развитию целого ряда внепеченочных поражений, среди которых особую роль играет смешанная криоглобулинемия. В большинстве случаев HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия протекает бессимптомно, однако у части пациентов развивается криоглобулинемический васкулит, проявления которого могут варьировать от единичных элементов кожной пурпуры до жизнеугрожающих состояний.

Важным фактором в патогенезе HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии признана хроническая стимуляция иммунокомпетентных клеток антигенами вируса, что приводит к устойчивой клональной экспансии В-лимфоцитов, синтезирующих IgM антитела с активностью ревматоидного фактора, и последующим формированием криоглобулиновых иммунных комплексов. В связи с этим основным направлением терапии HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии является эрадикация вируса гепатита С с помощью препаратов прямого противовирусного действия,

которая позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа и устранить хроническую антигенную стимуляцию.

В то же время недавние исследования показали, что ведение пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией представляет собой серьезную задачу, так как элиминация вируса не всегда сопровождается клиническим и иммунологическим ответом. Кроме того, у больных криоглобулинемическим васкулитом после транзиторной ремиссии нередко развивается рецидив клинических проявлений, который может потребовать присоединения иммуносупрессивной терапии. Таким образом, для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией необходимо учитывать результаты длительного наблюдения после завершения противовирусной терапии.

На основании изложенного ряда вопросов, имеющих важное значение для внутренней медицины, можно сделать вывод об актуальности темы диссертационного исследования Гавришевой С.В. и о необходимости решения поставленных в исследовании задач.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных результатов обеспечена соответствием дизайна исследования поставленным задачам, достаточным числом клинических наблюдений, применением современных методов исследования и медицинской статистики.

В диссертационной работе впервые в отечественной практике представлены результаты длительного наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после окончания терапии препаратами прямого противовирусного действия. Показано, что у большинства пациентов после эрадикации вируса происходит исчезновение криоглобулинов и развитие клинического ответа, в то время как иммунологический ответ наблюдается у менее, чем половины больных.

Автором была проведена оценка параметров, ассоциированных с клинической и иммунологической эффективностью противовирусной терапии у больных HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. Установлено, что активность криоглобулинемического васкулита до начала лечения препаратами прямого противовирусного действия является фактором, ассоциированным с отсутствием ремиссии или рецидивом васкулита после эрадикации вируса.

Важно отметить, что в проведенном исследовании практически у половины пациентов после окончания противовирусного лечения проводилась иммуносупрессивная терапия, что позволило автору проанализировать факторы, ассоциированные с необходимостью назначения иммуносупрессивных препаратов у пациентов с устойчивым

вирусологическим ответом. Было показано, что у пациентов с поражением почек следует в первую очередь рассмотреть необходимость назначения иммуносупрессивной терапии одновременно и/или после окончания лечения препаратами прямого противовирусного действия.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Выносимые на защиту положения обоснованы и подтверждены достоверными результатами, полностью раскрывают содержание диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации, основанные на результатах диссертационной работы, соответствуют цели и задачам.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты исследования подтверждают важность длительного наблюдения у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после достижения устойчивого вирусологического ответа, что имеет большое значение для клинической практики. Автором установлено, что терапия препаратами прямого противовирусного действия не только обладает высокой эффективностью в отношении эрадикации вируса гепатита С, но и приводит к элиминации криоглобулинов и клиническому ответу у большинства пациентов. В то же время у части больных возможно развитие рецидива или появление новых симптомов криоглобулинемического васкулита в отдаленном периоде после достижения устойчивого вирусологического ответа, что обуславливает необходимость неопределенно долгого мониторинга после завершения лечения.

Автором был определен пороговый уровень суммы баллов по Бирмингемскому Индексу Активности Васкулита версии 3 до начала лечения, при котором возрастает риск отсутствия ответа на терапию или развития рецидива, что также имеет значение при определении тактики ведения пациентов.

С научной точки зрения интерес представляют данные о сохранении сниженного уровня С4 компонента комплемента у значительной части пациентов при длительных сроках наблюдения после достижения устойчивого вирусологического ответа, в том числе, у больных с элиминацией криоглобулинов и ремиссией криоглобулинемического васкулита. Изучение причины, лежащей в основе продолжения активации системы комплемента в отсутствие стимуляции иммунокомпетентных клеток антигенами HCV, может иметь значение для оценки прогноза пациентов и требует проведения новых исследований.

Результаты и выводы диссертационного исследования могут быть включены в учебные планы занятий со студентами и ординаторами по направлению «внутренние болезни».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в медицинских журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК и/или в международную базу данных Scopus.

Полученные результаты были также озвучены на всероссийских и международных конференциях в рамках постерных и устных докладов, в том числе, на Vasculitis and ANCA Workshop 2022 (Дублин, Ирландия, 3-6 апреля 2022г.) и European Association for the Study of the Liver (EASL) Congress 2023 (Вена, Австрия, 21-24 июня 2023г.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертационного исследования, представлены методы и наиболее значимые результаты, что позволяет получить общее представление о проведенной работе. Результаты иллюстрированы таблицами и графиками, что облегчает восприятие материала.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Гавришевой С.В. не имею. Есть вопрос, ответ на который я хотела бы получить в рамках дискуссии:

1. Как вы объясняете тот факт, что при наиболее продвинутой стадии гепатита С (при циррозе печени) бессимптомные варианты криоглобулинемического васкулита встречаются достоверно чаще, чем у больных с хроническим гепатитом С без цирроза печени?

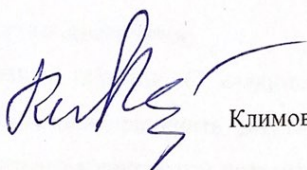
Заключение

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, в которой содержится новое решение научной задачи по совершенствованию терапевтических подходов у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией за счет определения факторов, ассоциированных с иммунологическим ответом, клиническим ответом и рецидивом после достижения авиремии, имеющей важное значение для клинической практики. 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.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., (14.00.10. Инфекционные болезни), доцент

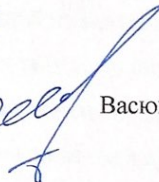


Климова Елена Анатольевна

« 24 » апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Климовой Е.А. удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, улица Долгоруковская, дом 4. Тел.: +7 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru