

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Никитина Игоря Геннадиевича** 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

Высокий уровень заболеваемости и широкая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), а также выраженность неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, представляют собой актуальную проблему современной медицины. В настоящее время установлено, что не только печеночные, но и внепеченочные проявления HCV-инфекции, такие как смешанная криоглобулинемия, могут определять прогноз пациентов и зачастую являются ведущими в клинической картине.

Установление роли вируса гепатита С в развитии смешанной криоглобулинемии значительно изменило подходы к лечению данного заболевания. В настоящее время этиотропная терапия, направленная на элиминацию HCV и устранение хронической стимуляции В-лимфоцитов антигенами вируса, является основой лечения HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии. Наиболее эффективными средствами этиотропной терапии признаны препараты прямого противовирусного действия, которые позволяют достичь элиминации вируса гепатита С у абсолютного большинства пациентов с HCV-инфекцией.

В то же время достижение устойчивого вирусологического ответа не всегда сопровождается ремиссией криоглобулинемического васкулита и нормализацией иммунологических показателей у больных HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. По данным зарубежных авторов, частота клинического ответа после эрадикации вируса значительно варьирует в зависимости от методологии

исследования, продолжительности наблюдения и характеристики изучаемой выборки пациентов, а первые отечественные исследования, описывающие результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия при HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, ограничены малым количеством пациентов и короткими сроками наблюдений.

Одним из важнейших вопросов также остается определение факторов, влияющих на вероятность достижения иммунологического и клинического ответа, а также отсутствия ответа на терапию и рецидива криоглобулинемического васкулита после эрадикации вируса гепатита С.

Таким образом, актуальность темы диссертационной работы Гавришевой С.В., посвященной изучению эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы Гавришевой Софии Владимировны определяется достаточным объемом изучаемой выборки (в исследуемую группу включено 89 пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией), а также соответствием дизайна исследования поставленным задачам. Анализ полученных данных и оценка достоверности результатов проведены с использованием современных методов статистики.

Впервые в российской практике представлены отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией (медиана периода наблюдения после окончания лечения составила более 2,5 лет). Показано, что применение препаратов прямого противовирусного действия, в том числе, в комбинации с иммуносупрессивной терапией, способствует наступлению клинического ответа у большинства пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом.

В работе были также изучены факторы, ассоциированные с достижением клинического ответа, впервые в многофакторную модель была включена оценка потенциально необратимых изменений органов с использованием Индекса повреждения при васкулите (VDI) и Комбинированного индекса оценки повреждения

(CDA). Автор показала, что меньшая активность криоглобулинемического васкулита и меньшая сумма баллов по шкале CDA до начала лечения являются независимыми факторами, ассоциированными с ремиссией заболевания после завершения противовирусной терапии.

По результатам диссертационного исследования было установлено, что даже на отдаленных сроках после достижения авиремии иммунологический ответ был достигнут у менее, чем половины больных. Показано, что иммунологический ответ наблюдается лишь у части пациентов с ремиссией криоглобулинемического васкулита и, как правило, развивается позже клинического ответа.

Доказано, что после успешной противовирусной терапии и достижения ремиссии возможно развитие позднего рецидива криоглобулинемического васкулита, а также установлены сроки развития рецидива симптомов заболевания.

Полученные данные подтверждают необходимость неопределенно длительного наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после достижения авиремии по причине возможного сохранения или развития новых симптомов криоглобулинемического васкулита, рецидива и персистирования иммунологических отклонений.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне и соответствует установленным этическим принципам. Научные положения, выносимые на защиту, четко аргументированы автором и отражают основные идеи работы. Полученные результаты всесторонне проанализированы при помощи современных статистических методов. Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на достаточном числе наблюдений, полноте включенных в анализ данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

Анализируя диссертационную работу, следует подчеркнуть её фундаментальный характер и одновременно практическую направленность. Результаты исследования расширяют представление об иммунологических и клинических исходах, а также о прогнозе пациентов с бессимптомной

криоглобулинемией и криоглобулинемическим васкулитом после эрадикации вируса гепатита С с помощью препаратов прямого противовирусного действия.

В соответствии с полученными в диссертационной работе данными автор подчеркивает необходимость неопределенно долгого наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после достижения устойчивого вирусологического ответа. В ходе исследования продемонстрирована возможность персистенции или развития новых симптомов, а также рецидива криоглобулинемического васкулита в отдаленные сроки после завершения противовирусного лечения. По результатам работы было также показано, что отклонения уровня иммунологических показателей, в особенности, С4 компонента комплемента, могут сохраняться у значительной части пациентов даже в условиях авиремии.

Важным практическим аспектом диссертационного исследования является выявление параметров, ассоциированных с повышенным риском назначения иммуносупрессивной терапии после завершения противовирусного лечения. Установлено, что у пациентов с поражением почек в рамках криоглобулинемического васкулита следует в первую очередь рассмотреть необходимость иммуносупрессивной терапии одновременно или после завершения лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Результаты диссертационной работы позволили автору сформулировать практические рекомендации, которые могут быть использованы при разработке и внедрении в клиническую практику подходов, направленных на повышение эффективности противовирусной терапии у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией. Полученные в ходе исследования данные создают условия для персонализации лечебной тактики у больных бессимптомной криоглобулинемией и криоглобулинемическим васкулитом после эрадикации вируса гепатита С.

Результаты диссертации используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Содержание работы освещено в 4 публикациях, входящих в перечень ВАК РФ/МБЦ (Scopus). Результаты исследования были неоднократно представлены на

российских и международных конференциях, в том числе, на конгрессе *European Association for the Study of the Liver (EASL) Congress 2023* (Вена, Австрия, 21-24 июня 2023г.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертационной работы. В автореферате изложены основные разделы проведенного исследования, в том числе, выводы.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Гавришевой Софии Владимировны построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 рисунком, 36 таблицами. Библиографический список содержит 116 источников, из которых 17 отечественных и 99 зарубежных.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность работы, анализирует степень разработанности темы исследования, формулирует его цель и задачи, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость, излагает основные положения, выносимые на защиту.

В «Обзоре литературы» описаны современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии. Приведены данные о клинических проявлениях криоглобулинемического васкулита, проанализированы различные подходы к терапии и способы оценки её эффективности.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, приведена характеристика изучаемой выборки пациентов, критерии включения и невключения, описаны лабораторные и инструментальные методы исследования. Особое внимание уделено характеристике параметров, которые были использованы для оценки эффективности терапии в диссертационной работе. Следует также отметить разнообразие современных методов статистической обработки данных, которые обеспечили надежность и достоверность полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты, полученные в диссертационной работе. В рамках исследования проведен тщательный анализ эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией. Автор детально описывает динамику криоглобулинемии, изменение иммунологических показателей и клинических проявлений после завершения противовирусной терапии и достижения авиремии. В работе выделены факторы риска отсутствия ответа на лечение или рецидива, а также назначения иммуносупрессивных препаратов после окончания противовирусной терапии. Значимым для клинической практики является анализ результатов длительного наблюдения у группы пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией, который позволит модифицировать тактику ведения данной категории больных.

В главе «Обсуждение» обобщены и проанализированы полученные в работе результаты с привлечением отечественных и зарубежных литературных источников. Показано, что результаты исследования согласуются с данными мировой литературы.

Выводы диссертации полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и подтверждены фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений. Практические рекомендации логично вытекают из результатов работы, хорошо сформулированы и доступно отображают возможности применения полученных данных.

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, в которой содержится новое решение научной задачи – повышение эффективности терапии за счет персонализации тактики ведения пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией и криоглобулинемическим васкулитом после эрадикации вируса гепатита С, 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:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., (14.00.05. Внутренние болезни), профессор

Никитин Игорь Геннадиевич

« 24 » апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Никитина И.Г. удостоверяю.
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Демина Ольга Михайловна

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Тел.: +7 (495) 434-22-66, e-mail: rsmu@rsmu.ru