

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, руководителя клинко-диагностического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора **Зубкина Михаила Леонидовича** 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

Актуальность темы диссертационного исследования определяется высокой эпидемиологической и социально-экономической значимостью инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), ее широким распространением и вовлечением в эпидемический процесс лиц трудоспособного возраста. Известно, что HCV является не только гепатотропным, но и лимфотропным вирусом, стимулирующим процесс лимфопролиферации. На первом, относительно доброкачественном её этапе развивается смешанная криоглобулинемия (СКГ), клиническим проявлением которой является криоглобулинемический васкулит (КГВ) – заболевание с достаточно неблагоприятным прогнозом. В последующем возможна малигнизация лимфопролиферации вплоть до развития В-клеточной неходжкинской лимфомы (ВКНХЛ). Смешанная криоглобулинемия является наиболее частым внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции, диагностируемым более чем у половины инфицированных пациентов.

Несмотря на высокую эффективность препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) в достижении авиремии, отдаленные результаты лечения пациентов с HCV-ассоциированной СКГ изучены недостаточно. Эрадикация HCV не всегда приводит к достижению клинической ремиссии КГВ, к исчезновению криоглобулинов и нормализации таких иммунологических показателей, как ревматоидный фактор (РФ) и С4 компонент комплемента. До настоящего времени не определены предикторы клинического и иммунологического ответа, а также факторы, предрасполагающие к возникновению рецидива КГВ, или развитию ВКНХЛ.

Особый интерес вызывает изучение вариантов СКГ, сочетающихся с моноклональной гаммапатией, в частности в аспекте коррекции последней при применении современной противовирусной терапии.

Таким образом, высокая актуальность темы диссертационной работы Гавришевой С.В. не вызывает сомнения, а результаты исследования имеют большое значение для

оценки прогноза и разработки персонафицированного подхода к лечению пациентов с HCV-ассоциированной СКГ.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве клинического материала. Автор четко сформулировал и строго следовал критериям включения и невключения в исследование. Из обследованных 192 больных исследуемую группу составили 89 человек, что позволило сформировать выборку с высокой продолжительностью наблюдения и обеспечить достоверность полученных данных. Размер исследуемой группы пациентов соответствует поставленным задачам. Достоверность полученных результатов определяется применением современных методов исследования и медицинской статистики.

В диссертационной работе проведен анализ не только непосредственного клинического и иммунологического ответа на противовирусную терапию, но также впервые в мировой практике представлены достаточно отдаленные результаты лечения ПППД пациентов с HCV-ассоциированной СКГ. Автором показано, что клинические проявления КГВ, криоглобулинемия и отклонения других иммунологических показателей, в особенности, сниженный уровень С4 компонента комплемента, могут сохраняться в течение нескольких лет после эрадикации HCV. При этом было установлено, что клиническая ремиссия с элиминацией криоглобулинов без достижения полного иммунологического ответа не является гарантией от возможного рецидива в будущем КГВ или развития НХВКЛ. Важным вкладом в клиническую практику является выделение независимого предиктора иммунологического ответа после противовирусной терапии, которым оказалась исходная концентрация С4 компонента комплемента, превышающая 11,4 мг/дл.

Впервые проведена оценка эффективности терапии ПППД у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией. Показано, что в результате успешной противовирусной терапии оказалось возможным не только достижение клинического и иммунологического ответа у пациентов с КГВ, но также элиминация моноклонального белка без применения иммуносупрессивных препаратов. В то же время на основании длительного наблюдения за пациентами с моноклональной гаммапатией автор считает необходимым продолжение мониторинга моноклональной секреции в случае сохранения моноклональной гаммапатии после эрадикации HCV.

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

Автором были использованы современные методы сбора и обработки данных; в исследование включено достаточное число пациентов. Дизайн и методология

исследования были тщательно продуманы и подробно изложены в соответствующих разделах работы. Полученные результаты проанализированы с помощью современных методов статистической обработки данных. Обсуждение результатов выполнено на основании анализа большого числа отечественных и зарубежных публикаций.

Выносимые на защиту положения обоснованы автором и в полной мере отражают содержание диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Все вышеперечисленное позволяет считать полученные результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации – обоснованными.

Ценность для науки и практики результатов работы

Практическая значимость диссертационной работы несомненна, поскольку результаты исследования позволяют оценить отдаленные результаты терапии ПППД и модифицировать лечебную тактику у больных HCV-ассоциированной СКГ. Стоит отметить, что все пациенты, включенные в исследование, достигли устойчивого вирусологического ответа, что дает возможность проанализировать динамику клинических проявлений криоглобулинемического васкулита и иммунологических показателей в отсутствие виремии. Персистирование клинических проявлений и иммунологических нарушений КГВ подтверждает гипотезу о существовании некоего «порога невозврата», после достижения которого пролиферация сформировавшихся патологических клонов В-лимфоцитов становится независимой от антигенной стимуляции.

В то же время была доказана возможность достижения стойкой ремиссии КГВ после успешного завершения терапии ПППД без сопутствующего назначения иммуносупрессивных препаратов у значительной части пациентов. У некоторых из них на это может потребоваться значительный период времени, что подразумевает необходимость длительного наблюдения за больными HCV-ассоциированной СКГ.

В диссертационном исследовании подробно изучены и описаны результаты противовирусной терапии у пациентов с различными клиническими проявлениями КГВ. Показано, что у большинства пациентов ремиссия наблюдается в случае поражения кожи и суставов, в то время как при поражении почек и периферической нервной системы ремиссия развивается существенно реже. Это подразумевает необходимость мониторинга за пациентами после окончания противовирусной терапии и возможность в последующем применения иммуносупрессивной терапии, в особенности, у пациентов с криоглобулинемическим гломерулонефритом.

Важным практическим выводом диссертационного исследования также является необходимость коррекции метаболических нарушений, таких как избыточная масса тела и

наличие сахарного диабета, которые достоверно ухудшают прогноз у пациентов с HCV-ассоциированной СКГ после окончания противовирусного лечения.

Положения, сформулированные в диссертации, нацеливают на проведение дальнейших научных исследований в данном направлении. Результаты работы 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

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в которых отражены основные результаты исследования. Все работы были опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 2 из которых входят в перечень ВАК РФ, 2 – в международную базу данных Scopus. Две статьи были опубликованы в высокорейтинговых зарубежных журналах (Hepatology, Clinical Gastroenterology and Hepatology).

Результаты исследования были доложены на научных конференциях, в том числе, с конкурсным отбором. Так, данная работа заняла 1-ое место в конкурсе на лучшее научное исследование в рамках Всероссийской конференции молодых терапевтов V Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» (26-27 мая 2022 г., Санкт-Петербург).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 23 страницах машинописного текста, иллюстрирован 8 рисунками и 3 таблицами. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. В автореферате подробно раскрыта методология и приведены наиболее значимые результаты работы, что позволяет в полной мере оценить содержание диссертационного исследования.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Гавришевой Софии Владимировны написана в традиционном научном стиле, изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка приложения. Библиографический список содержит 116 источников, из которых 17 отечественных и 99 зарубежных. Работа иллюстрирована 31 рисунком, 36 таблицами.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, четко сформулированы цель и задачи исследования, новизна и научно-практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы всесторонне характеризует исторические аспекты и современное состояние изучаемой проблемы. Проанализированы актуальные представления о патогенезе HCV-ассоциированной СКГ, приведены эпидемиологические данные, описаны

клинические проявления и изложены принципы лечения КГВ. Представлен последовательный и полноценный анализ отечественных и зарубежных литературных источников. Обзор написан хорошим литературным языком.

Глава «Материалы и методы» описывает дизайн исследования. Представлены характеристика пациентов, использованные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также статистические методы обработки данных.

В главе «Результаты исследования» изложены полученные данные обследования и лечения больных. Проведена тщательная оценка эффективности терапии ПППД: проанализирована частота элиминации криоглобулинов, клинического и иммунологического ответа. Отмечается возможность рецидива КГВ после достижения устойчивого вирусологического ответа. Автором выявлены предикторы недостаточной эффективности лечения в виде отсутствия ремиссии или рецидива криоваскулита. Продемонстрировано, что значительная часть пациентов с КГВ нуждается в назначении или усилении иммуносупрессивной терапии после эрадикации HCV, а также выявлены независимые факторы, ассоциированные с необходимостью назначения иммуносупрессивной терапии после противовирусного лечения.

В главе «Обсуждение» проведен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными литературы. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным задачам.

Диссертационная работа, выполненная Гавришевой Софией Владимировной, является самостоятельной законченной работой, представляющей научный интерес и ценность для клинической практики.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе нет. Наличие единичных неточностей в изложении не влияет на ценность проведенного научного исследования. Тем не менее, в процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. В критериях невключения в исследование отсутствует указание на ко-инфекцию с HBV. Это неточность или принципиальная позиция?
2. Были ли отличия в клиническом течении и исходах КГВ у больных с опытом интерферонотерапии по сравнению с теми, кто получал только ПППД?
3. Какие иммунологические показатели были у больных в случае нового появления симптомов после достижения УВО?
4. Как объяснить, что выживаемость при бессимптомной СКГ и КГВ не отличается?
5. Как часто новые случаи КГВ или других лимфопролиферативных заболеваний возникали после УВО у больных с первоначально бессимптомной СКГ?

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 оптимизации тактики ведения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией и уточнению факторов риска неблагоприятного прогноза, имеющей важное значение для практической медицины. 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:

Руководитель клинико-диагностического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, главный научный сотрудник д.м.н., (14.00.05. Внутренние болезни; 14.00.30. Эпидемиология), профессор



Зубкин Михаил Леонидович

« 26 » апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Зубкина М.Л. удостоверяю.

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,

к.м.н.



Сафронова Алла Васильевна

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, г. Москва, улица Адмирала Макарова, д.10. Тел.: +7 (495) 452-1816, e-mail: info@gabrigh.ru