

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.004
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 23 мая 2024г., протокол № 11

О присуждении Гавришевой Софии Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность препаратов прямого противовирусного действия при криоглобулинемическом васкулите и криоглобулинемии, ассоциированными с инфекцией вирусом гепатита С» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни в виде рукописи принята к защите 08.02.2023г., протокол №3, диссертационным советом ПДС 0300.004 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ Ректора № 335 от 28 мая 2019 года).

Соискатель Гавришева София Владимировна 1995 года рождения, в 2019 году с отличием окончила федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (ФГБУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова») по специальности «Лечебное дело». С сентября 2019г. по август 2021г. обучалась в ординатуре по специальности «Терапия» факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

С 2021г. по настоящее время обучается в аспирантуре факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению,

соответствующему научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, по которой подготовлена диссертация.

В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель – кандидат медицинских наук, доцент Краснова Татьяна Николаевна, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

– Зубкин Михаил Леонидович, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.00.05. Внутренние болезни; 14.00.30. Эпидемиология), профессор, руководитель клинко-диагностического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора;

– Никитин Игорь Геннадиевич, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.00.05. Внутренние болезни), профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

– Климова Елена Анатольевна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.00.10. Инфекционные болезни), доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы по теме диссертации, из них 2 работы, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень РУДН/ВАК РФ; 2 – в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных «Scopus». Общий объем публикаций 17 п.л.

Авторский вклад 90%.

Наиболее значимые публикации:

1. Gavrisheva, S. Letter to the editor: High rate of clinical and immunological response in patients with hcv-associated cryoglobulinemia / S. Gavrisheva, D. Abdurakhmanov, S. Milovanova, E. Nikulkina, T. Rozina, E. Tanashchuk, E. Nabatchikova, N. Bulanov, T. Krasnova, S. Moiseev // *Hepatology*. – 2022. – Т. 76, №. 1. – С. E9-E10.

2. Гавришева, С. В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в лечении пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С: результаты длительного наблюдения / С.В. Гавришева, Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов, Е.Л. Танащук, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, С.Ю. Милованова, Е.А. Набатчикова, А.Л. Филатова, Е.Е. Старостина, Т.Н. Краснова, С.В. Моисеев // *Научно-практическая ревматология*. – 2023. – Т. 61, № 2. – С.181-187.

3. Гавришева, С. В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемией, ассоциированной с HCV, и моноклональной гаммапатией / С.В. Гавришева, Д.Т. Абдурахманов, Н.М. Буланов, Е.Л. Танащук, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина, С.Ю. Милованова, А.Л. Филатова, Т.Н. Краснова, Е.Е. Старостина, В.Г. Авдеев, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2023. – Т. 32, № 2. – С.15-20.

4. Panevkina, S. High Rate of Virologic Response After Discontinuation of Nucleos(T)ide Analogues in Caucasian Chronic Hepatitis B Patients / S. Panevkina, E. Ibragimov, D. Abdurakhmanov // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Т. 20, №. 4. – С. e909-e910.

В работе: (1) продемонстрирована вариабельность результатов терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С (HCV), после достижения авиремии, результаты сопоставлены с данными ранее опубликованного исследования; (2) представлены отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у 48 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с вирусом гепатита С, после достижения устойчивого вирусологического ответа; (3) проведен анализ эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы от:

– Павлова Чавдара Савовича, гражданина РФ, доктора медицинских наук (14.00.05. Внутренние болезни), 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);

– Дзгоевой Фатимы Урузмаговны, гражданки РФ, доктора медицинских наук (14.00.05. Внутренние болезни), профессора, профессора кафедры внутренних болезней №5 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

– Коротчаевой Юлии Вячеславовны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.00.05. Внутренние болезни), 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);

В отзывах отмечена актуальность диссертационного исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, высокий методологический уровень, а также заключено, что работа соответствует требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертации.

Зубкин Михаил Леонидович является ведущим специалистом в области внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, имеет большой опыт терапии пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией препаратами прямого противовирусного действия, что является главным аспектом диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Зубкин, М. Л. Смешанная криоглобулинемия при хроническом гепатите С: трансформация представлений в условиях современной противовирусной терапии / М. Л. Зубкин, Т. А. Семененко, В. И. Червинко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 138-150.

2. Ивашкин, В. Т. Режимы противовирусной терапии, содержащие даклатасвир, при смешенной криоглобулинемии, ассоциированной с хронической инфекцией вирусом гепатита С (мультицентровое исследование в рамках программы индивидуального доступа) / В. Т. Ивашкин, Д. Т.

Абдурахманов, И. Г. Бакулин [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 820-825.

3. Zubkin, M. L. Persistent mixed cryoglobulinemia after successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? / M. L. Zubkin, D. T. Abdurakhmanov, M. V. Maevskaya, [и др.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2018. – Т. 53, № 7. – P. 883-884.

4. Зубкин, М. Л. Возможности современных пангенотипных противовирусных препаратов для лечения хронических больных, получающих лечение гемодиализом / М. Л. Зубкин, О. В. Балкарова, П. О. Богомолов [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 49-56.

5. Зубкин, М. Л. Возможности современной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции у реципиентов почечного трансплантата / М. Л. Зубкин, И. Г. Ким, О. С. Аришева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 191-198.

Никитин Игорь Геннадиевич является экспертом в области гепатологии. Приоритетные направления его научного интереса касаются эффективности противовирусной терапии у пациентов с HCV-ассоциированными лимфопролиферативными заболеваниями, чему уделено большое внимание в диссертационной работе.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В. Т. Ивашкин, В. П. Чуланов, Н. А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 84-124.

2. Никитин, И. Г. Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С / И. Г. Никитин // Лечебное дело. – 2021. - № 2. – С. 121-128.

3. Lepkov, S. Interferon-free antiviral therapy in the treatment of relapse hepatitis C virus associated marginal zone lymphoma / S. Lepkov, I. Subortceva, G. Tumian [и др.] // HemaSphere. – 2019. – Т. 3, № S1. – P. 911.

4. Лепков, С. В. Гепатит С-ассоциированные лимфомы маргинальной зоны и COVID-19: особенности клинических проявлений и исход / С. В. Лепков, Г. С. Тумян, И. Н. Суборцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 243.

5. Лялина, В. В. Ревматоидный фактор в общеврачебной практике: часть II-выявляемость и клиническое значение при неревматических заболеваниях / В. В. Лялина, Э. А. Скрипниченко, Р. В. Биняковский [и др.] // Терапия. – 2022. – Т.8, № 2 (54). – С. 46-56.

Климова Елена Анатольевна является крупным специалистом в области вирусных гепатитов. В сфере ее научного интереса находится изучение эффективности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в том числе, при длительном наблюдении после эрадикации вируса, что выделяется в качестве основного аспекта в диссертационной работе.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Гусев, Д. А. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир / Д. А. Гусев, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3 (34). – С. 41-48.

2. Климова, Е. А. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом I вируса, без цирроза

печени / Е. А. Климова, О. О. Знойко, В. П. Чуланов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 1 (32). – С. 50-56.

3. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В. Т. Ивашкин, В. П. Чуланов, Н. А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 84-124.

4. Климова, Е. А. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С / Е. А. Климова, Э. З. Бурневич, В. П. Чуланов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 67-74.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработана научная концепция, позволяющая персонифицировать лечебную тактику у больных бессимптомной криоглобулинемией и криоглобулинемическим васкулитом после эрадикации вируса гепатита С;

– доказана возможность стойкой ремиссии HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита после завершения терапии препаратами прямого противовирусного действия с достижением устойчивого вирусологического ответа на длительных сроках наблюдения;

– установлено, что криоглобулинемия и отклонения иммунологических показателей, в частности, сниженный уровень С4 компонента комплемента, могут сохраняться в течение нескольких лет после эрадикации вируса гепатита С;

– предложено осуществлять контроль криоглобулинемии, иммунологических показателей, включающих ревматоидный фактор и С4 компонент комплемента, показателей общего анализа мочи и оценку

клинической симптоматики после достижения устойчивого ответа и ремиссии HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- доказано, что у большинства пациентов HCV-ассоциированной криоглобулинемией после эрадикации вируса с помощью препаратов прямого противовирусного действия происходит исчезновение криоглобулинов и развитие клинического ответа, в то время как нормализация уровней ревматоидного фактора и С-4 компонента комплемента наблюдается менее чем у половины больных;

- изложены положения, обосновывающие необходимость неопределенно длительного наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после достижения авиремии;

- раскрыты и проанализированы результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с различными клиническими проявлениями HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита;

- изучены факторы, которые достоверно ухудшают прогноз пациентов HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после окончания противовирусного лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова»;

- определены факторы, влияющие на достижение иммунологического ответа, а также позволяющие предсказать отсутствие ответа на терапию или рецидив криоглобулинемического васкулита и в отдаленные сроки после элиминации вируса гепатита С;

- создана система практических рекомендаций, которые могут быть использованы при разработке и внедрении в клиническую практику подходов, направленных на повышение эффективности противовирусной терапии у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией;

- представлены отдаленные результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией и моноклональной гаммапатией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- теория построена на известных, проверяемых данных, фактах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

- идея базируется на анализе достаточного количества клинического материала (46 пациентов с HCV-ассоциированной бессимптомной криоглобулинемией, 43 пациента с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом);

- использовано сравнение результатов исследования автора с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

- установлено качественное и количественное совпадение концепции автора с результатами, представленными по теме диссертации в отечественных и международных литературных источниках;

- использованы современные методы исследования и статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автором проведен тщательный анализ научной литературы по изучаемой проблеме, выбран оптимальный дизайн и методы исследования, разработан план, определены цель и задачи работы. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации, статистический анализ, описание и оценка полученных результатов проведены лично Гавришевой Софией Владимировной. Лично автором проводилась

подготовка основных публикаций и докладов на конференциях по выполненной работе.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Гавришевой Софии Владимировны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи по повышению эффективности терапии и последующего наблюдения пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Гавришевой Софии Владимировны соответствует требованиям соответствующего раздела, 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.

На заседании 23.05.2024г. диссертационный совет принял решение присудить Гавришевой Софии Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 14, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Проект заключения диссертационного совета подготовлено доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В. С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет

дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Ефремовой Мариной Алексеевной; доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В. С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Карнаушкиной Марией Александровной; доктором медицинских наук, профессором кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Сеченовский Университет) Бобковой Ириной Николаевной.

Председательствующий на заседании
заместитель председателя диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Виллевальде С.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета ЦДС 0300.004
д.м.н., профессор



Сафарова А.Ф.

23.05.2024г.