

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Басиной Валентины Владимировны на тему: «Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время заболеваемость хроническим гепатитом С представлена в большей мере за счет хронических форм данной инфекции. В 2018 году заболеваемость ХГС на территории РФ в среднем составила 32,72 на 100 тыс. населения, снизившись на 20% по сравнению с предыдущим годом. Однако по данным Роспотребнадзора с начала регистрации (1999 г.) до 2018 года его доля в общей структуре хронических вирусных гепатитов возросла с 54,8 % до 77,6 %. Важной задачей как для российского, так и глобального здравоохранения является снижение заболеваемости ХГС. В настоящий момент остаются не разработанными меры специфической профилактики. Поэтому вопросы этиотропной терапии как способа контроля над заболеваемостью выходят на первый план.

Существуют разные схемы противовирусной терапии, утвержденные и внедренные стандартом терапии больных ХГС, одной из которых является использование в качестве терапии пегилированного интерферона (PEG-IFN) и рибавирина (RBV). Эффективность данной схемы составляет от 40 до 80% и может быть повышена за счет индивидуального подхода к назначению ПВТ, своевременной профилактики и купирования нежелательных явлений, а также за счет использования новых стратегий ПВТ.

В связи с отсутствием 100% эффективности ПВТ и наличия нежелательных явлений, а также учетом экономических аспектов

практическому врачу приходится выбирать наиболее оптимальную схему терапии.

Диссертационная работа Басиной В.В. посвящена изучению клинико-иммунологических особенностей пациентов перед проведением терапии ХГС, что дало возможность выделить предиктор эффективности лечения. Изучение иммунопатогенеза заболевания в ходе проведения противовирусной терапии позволило установить связь между ее этапом и концентрацией некоторых цитокинов/хемокинов в плазме крови пациентов.

Связь с научными программами и собственный вклад автора в исследования.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном бюджетном учреждении науки «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Елены Владимировны Эсауленко в рамках научной темы кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии «Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика автохтонных и завозных инфекционных заболеваний на территории СЗФО 2016-2020 гг. (номер государственной регистрации № 016 14) и доктора медицинских наук, академика РАН, профессора Арега Артемовича Тотоляна в рамках темы «Изучение роли цитокинов/хемокинов в иммунопатогенезе хронических инфекционных заболеваний с целью оптимизации диагностических алгоритмов, прогноза заболеваний и прогноза исхода специфической иммуномодулирующей терапии» 2016-2020гг.

Диссертация полностью соответствует шифрам специальностей: 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Личный вклад диссертанта несомненен. Она основательно изучила эту важную биомедицинскую проблему, проанализировав значительное количество нередко противоречивых публикаций. Басина В.В. хорошо спланировала исследование, самостоятельно получила и проанализировала экспериментальные данные.

Новизна результатов научного исследования

Впервые дана комплексная оценка клинической и прогностической значимости актуальных хемокинов и хемокиновых рецепторов лимфоцитов у пациентов с ХГС в зависимости от стадии фиброза печени и различных режимов ПВТ.

Исходные уровни хемокина CCL20/MIP-3 α и цитокина TNF- α в плазме крови пациентов с ХГС впервые предложены в качестве прогностических биомаркеров, позволяющих уточнить выбор терапии перед ее проведением.

С использованием указанных ранее цитокинов/хемокинов разработан высокоинформативный алгоритм подбора режима этиотропной терапии для пациентов с ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа.

Ценность выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, для науки и практики

Полученные автором данные имеют существенное значение как для науки, так и для практической медицины. Основная практическая значимость работы заключается в том, что предложены биомаркеры из системы цитокинов/хемокинов CCL20/MIP-3 α и TNF- α для прогноза эффективности ПВТ ХГС (ВГС 1-го генотипа) с использованием интерферонов.

С использованием этих биомаркеров был разработан алгоритм подбора режима этиотропной терапии ХГС, при инфицировании вирусом 1-го

генотипа. Эффективность данных биомаркеров доказана в результате анализа информативности содержания цитокинов/хемокинов в плазме крови. Использование алгоритма позволяет определить возможность эффективного применения терапии с использованием менее дорогостоящих препаратов интерферона и увеличить охват пациентов лечением.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты научных исследований автора по теме диссертации опубликованы в 15 печатных работах, из них 10 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены на XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015 г.); на XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017 г.); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); на 19-ой Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных заболеваний» (Вологда, 2019 г.)

Подана заявка на получение патента на изобретение «Способ прогнозирования результата ПБТ ХГС (ВГС 1-го генотипа) в интерферон содержащем режиме и выбора альтернативной схемы терапии с помощью лабораторной диагностики плазмы крови пациентов» 12.12.2019г. Входящий №081285. Регистрационный №2019141708.

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», в педагогический процесс кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Общая характеристика, структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, из которых первая глава – обзор литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 169 источников (34 на русском и 135 на английском языках). Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 35 рисунками.

Во «Введении» (с. 6-14) рассмотрена актуальность темы исследований, сформулированы цель и задачи, приведены научная новизна и положения, выносимые на защиту, приведена информация об апробации результатов работы на российских и международных конференциях, публикациях данных в рецензируемых научных изданиях и структуре диссертации.

Цель сформулирована четко и соответствует названию диссертации. Не будет преувеличением сказать, что автор ставит перед собой сложные задачи изучения вопросов иммунопатогенеза ХГС, иммунологического ответа на ПВТ и определения предикторов эффективности противовирусной терапии ХГС, что может иметь важное медицинское и экономическое значение.

Обзор литературы, глава 1, состоит из 3 подглав (с. 15-41). В обзоре представлены этапы совершенствования этиотропной терапии ХГС. На мой взгляд излишне детализировано описание тех противовирусных препаратов (с указанием доз, критериев эффективности), которые не использовались для лечения больных ХГС в данном исследовании.

Очень хорошо написана глава, где обсуждается динамика иммунологических показателей у пациентов с хроническим гепатитом С на фоне этиотропной терапии. Представлены семейства хемокинов, которые по данным ряда авторов имеют важное значение в патогенезе ХГС. Вероятно, было бы полезно для более глубокого понимания полученных автором

чрезвычайно интересных результатов в данном разделе обзора проанализировать и систематизировать функции всех исследуемых в работе цитокинов/хемокинов и их роль в патогенезе не только ХГС, но и других гепатитов. Обсуждаются особенности иммунологического ответа на этиотропную терапию у пациентов с иммунодепрессивным состоянием после трансплантации печени, что несколько выходит за рамки проводимых исследований.

Каждый раздел литературного обзора заканчивается заключением автора. Чувствуется осведомленность автора по современной зарубежной и отечественной научной литературе, касаемой изучаемого вопроса.

В главе «Материалы и методы» (с. 42-50) достаточно полно представлена клиническая характеристика обследованных пациентов, используемые лабораторно-инструментальные методы исследования, спектр иммунологических исследований с определением 5 цитокинов /хемокинов и субпопуляций лимфоцитов. Все применявшиеся методы были адекватны целям и задачам диссертационной работы. Их выбор свидетельствует о высоком научном уровне проведенных исследований и квалификации диссертанта. Следует отметить грамотный подбор современных статистических методов исследования, позволивший автору получить новые научные результаты, не вызывающие сомнений в достоверности.

Особый интерес представляют главы 3, 4 и 5, в которых представлены результаты собственных исследований.

В главе 3 (с. 51-67) представлены результаты клинко-иммунологического обследования 86 пациентов с ХГС. Автором выявлено повышение концентраций цитокинов/хемокинов (TNF α , CCL20/MIP-3 α , CXCL11/ITAC) вне зависимости от стадии заболевания, уровня вирусной нагрузки, клинической симптоматики. Установлена корреляционная зависимость степени выраженности фибротических изменений в ткани печени с концентрацией хемокина CXCL9/MIG и активностью цитолиза.

Эти данные могут послужить хорошей основой для дальнейших исследований иммунопатогенеза ХГС.

Глава 4 (с. 68-95) посвящена оценке клинико-иммунологической эффективности ПБТ с использованием интерфероновой терапии. Автором установлено, что эффективность ПБТ при интерфероновом режиме сопровождалась активацией различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в случае достижения вирусологического ответа. В тоже время выявлено повышение уровня хемокина CCL20/MIP-3 α и концентрации цитокина TNF α на старте ПБТ у пациентов, не ответивших на лечение.

Важным результатом данного этапа исследования явилось определение хемокина CCL20/MIP-3 α и цитокина TNF α в качестве прогностических биомаркеров эффективности ПБТ с использованием интерферонов, позволяющих предсказать результат терапии с высокой чувствительностью и специфичностью. Разработанный алгоритм представлен в виде схемы.

В **главе 5** (с. 96-114) дается клинико-иммунологическая оценка эффективности ПБТ в безинтерфероновом режиме у 14 пациентов, участвовавших в исследовании. Диссертанту не удалось выделить предикторы эффективности терапии, так как все пациенты ответили на терапию ПППД. Однако детальный анализ содержания исследуемых цитокинов/хемокинов выявил снижение уровня хемокина CXCL10/IP-10 в ходе ПБТ независимо от стадии фиброза печени, что позволило автору рассматривать данный хемокин как биомаркер воспалительного процесса.

В обстоятельной главе «Заключение» (с. 115-125) Басина В.В. чётко и детально проанализировала полученные результаты и сравнила их с данными других авторов.

Содержание отражает сущность проведенной работы, дается осмысленное толкование результатов. Результаты диссертации еще раз подтверждают важную роль иммуноопосредованных механизмов с участием цитокинов/хемокинов и лимфоцитов, в контроле вирусной репликации и регуляции фиброгенеза. Обосновано заключение автора о необходимости

исследования иммунологических маркеров на различных стадиях ХГС на фоне фармакотерапии с позиций диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания. Наиболее значимым результатом исследования является разработанный автором высоко информативный алгоритм прогнозирования эффективности ПВТ интерферонами у пациентов с ХГС (ВГС 1-го генотипа), основанный на определении исходного содержания цитокинов/хемокинов TNF α и CCL20/MIP-3 α .

Вместе с тем, целесообразно было бы определить медицинскую и экономическую эффективность внедрения данного алгоритма в клиническую практику при планировании противовирусной терапии больным ХГС с 1 генотипом, что позволило бы автору в полной мере обосновать необходимость использования данного алгоритма в практическом здравоохранении.

Выводы соответствуют полученным результатам и подтверждают положения, выносимые на защиту (с. 126).

На основании работы, проведенной автором, материал диссертации представляет большую практическую ценность и это нашло отражение в практических рекомендациях.

В целом работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Всё вышеизложенное подтверждает научно-практическую значимость рецензируемого исследования. В работе присутствует ряд опечаток, неудачных формулировок, которые, не снижают общее положительное впечатление о работе. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет, однако при рецензировании возникли следующие вопросы:

1. В обзоре литературы достаточно полно представлены результаты ранее проведенных исследований по изучению роли цитокинов/хемокинов при ХГС. В тоже время хотелось бы получить более полный ответ на вопрос, чем обусловлен выбор именно тех цитокинов/хемокинов и субпопуляций лимфоцитов, которые фактически исследовались автором.

2. С чем связана высокая информативность определения исходных уровней хемокина CCL20/MIP-3 α и цитокина TNF α для прогнозирования эффективности ПВТ интерферонами у пациентов с ХГС (ВГС 1-го генотипа)?

3. Вами разработан высокоинформативный алгоритм подбора режима этиотропной терапии интерферонами для пациентов с ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа, но не представлено обоснование эффективности внедрения данного алгоритма в клиническую практику. В чем заключается медицинская и экономическая эффективность внедрения данного алгоритма в обследование больным ХГС при планировании противовирусной терапии?

Вопросы, поставленные перед автором, не влияют на достоинства диссертации, а скорее говорят об интересе к ней, а ответы об эрудиции соискателя.

Автореферат оформлен в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает содержание диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать **вывод:** диссертация Басиной Валентины Владимировны на тему: «Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Эсауленко Елены Владимировны и доктора медицинских наук, академика РАН, профессора Тотоляна Арега Артемовича, является завершённой научной квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для инфекционных болезней и иммунологии, аллергологии: Оптимизации выбора этиотропной терапии хронического гепатита С с использованием иммунологических биомаркеров из системы цитокинов/хемокинов.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с

изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент: профессор
кафедры инфекционных болезней
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук (14.01.09
«Инфекционные болезни»), доцент

Кравченко И.Э.

(420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49)

Подпись профессора доктора медицинских наук,
доктора медицинских наук, доцента,
Кравченко Ирины Эдуардовны заверяю

Ученый сектор Ученого совета, д.м.н., доцент

О.Р. Радченко



Дата «28» апреля 2020г.