

Проректор по науке и
инновационной деятельности
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»

Д.М.Н. профессор

2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации 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 диссертации и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения. В настоящее время заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС), в отсутствие мер специфической профилактики, остается на относительно высоком уровне как в глобальном масштабе, так и в масштабе отдельных стран. В Российской Федерации ежегодно увеличивается кумулятивное число больных, а также умерших в исходе заболевания – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Оценочное число выявленных случаев ХГС в России составляет 1,9 -2,5 млн.

Стандартный подход к лечению больных ХГС предполагает использование комбинации пегилированного интерферона и рибавирина, позволяющий достичь устойчивый вирусологический ответа в 50 –90%

случаев. Современные препараты с прямым противовирусным действием (ПППД) обладают более высокой эффективностью (>90%) при коротком временном курсе (8-12 недель). В условиях ограниченного финансирования программ по терапии ХГС используются обе терапевтические стратегии. При проведении ПВТ с включением препаратов интерферона необходимо использовать предикторы, определяющие ее эффективность, которые хорошо известны, но не являются 100% значимыми. В настоящее время осуществляется активный поиск новых как клинико-генетических, так и клинико-иммунологических предикторов. В качестве потенциальных биомаркеров эффективности ПВТ, могут рассматриваться некоторые цитокины/хемокины и определенные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Кроме того, иммунологические биомаркеры могут использоваться для диагностики и прогноза развития фиброза печени при ХГС.

Возможность прогнозирования эффективности терапии до ее начала с целью определения тактики ведения больных ХГС является в настоящее время весьма актуальной задачей. Именно вопросам поиска биологических маркеров из системы цитокинов/хемокинов, которые могут стать предикторами эффективности ПВТ ХГС, посвящена диссертационная работа Басиной В.В., что делает её своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Автором впервые установлено, что уровни хемокина CCL20/MIP-3 α и цитокина TNF- α в плазме крови на этапе планирования ПВТ позволяют выявить именно тех пациентов, которым не показаны интерферонсодержащие схемы как малоэффективные. Выявлены пороговые значения данных биомаркеров, ниже которых можно прогнозировать высокую эффективность достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Для помощи врачам практического здравоохранения разработан высокоинформативный алгоритм подбора режима этиотропной терапии для пациентов с ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа.

Басиной В.В. определены и предложены для осуществления контроля эффективность ПВТ на разных этапах мониторинга биомаркеры из системы цитокинов/хемокинов. Установлено, что CXCL10/IP-10 необходимо использовать при мониторинге терапии, проводимой в безинтерфероновом режиме и CXCL11/ITAC, CCL2/MCP-1 – в режиме использования интерферонов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов. Важное значение для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в том, что установлена роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/ITAC, а также хемокинов CCL2/MCP-1, CCL20/MIP-3 α и цитокина TNF- α в иммунопатогенезе ХГС и иммунологическом ответе на противовирусную терапию.

Автором 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.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», в учебный процесс кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность научных положений и выводов диссертационного исследования подтверждается достаточным клиническим материалом (обследовано 123 пациента с подтвержденным диагнозом ХГС), достаточным объемом современных иммунологических исследований (86 пациентов с

ХГС, у 55-ти из которых были проведены иммунологические исследования трехкратно в ходе терапии, и 26 условно здоровых доноров) и грамотно выполненного статистического анализа.

Все основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 статьях в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Подана заявка на получения патента на изобретение «Способ прогнозирования результата ПВТ ХГС (1-го генотипа ВГС) 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 доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах различного уровня, включая международные.

Положения диссертационной работы, вынесенные на защиту, логично вытекают из анализа проблемы, отражают поставленные цели и задачи, полностью обоснованы.

Связь темы с планами соответствующих отраслей. Диссертация Басиной В.В. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Структура и содержание работы. Структура представленной диссертации традиционна, замечаний не вызывают. Текст работы изложен на 149 страницах компьютерного набора, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, трех глав результатов

собственных исследований, заключение, выводы, рекомендации и перспективы дальнейшего исследования. Диссертация содержит 19 таблиц и 35 рисунков, что облегчает восприятие результатов исследования. Список литературы включает 169 источников, в том числе 34 отечественных и 135 зарубежных авторов.

Все главы собственных исследований написаны грамотно, с четким и подробным изложением материала, качественно оформлены, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Для работы характерна последовательность изложения, обоснованность выполненных научных исследований. Дизайн исследования продуман и логически отражает поставленную цель. Работа написана литературным языком, задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели, выводы соответствуют поставленным задачам. Положения, вынесенные на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, хорошо аргументированы, подтверждены статистическим анализом полученных данных.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования, написан четко, оформлен согласно требованиям ГОСТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования, его выводы и практические рекомендации в дальнейшем могут быть внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических организаций инфекционного профиля, использованы в учебном процессе на профильных кафедрах в медицинских образовательных организациях.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В работе имеются единичные стилистические погрешности, не влияющие на научную значимость представленной диссертации. При обсуждении диссертационной работы возникли следующие вопросы: 1. Почему в работу включены только пациенты, имеющие 1 генотип вируса гепатита С?

2. В чем преимущество биомаркеров (цитокины/хемокины) эффективности противовирусной терапии по сравнению с оценкой вирусной нагрузки?

Сформулированные вопросы носят дискуссионный характер и не снижает общей высокой оценки научной ценности выполненной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Басиной Валентины Владимировны на тему: «Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С», представленное к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Эсауленко Елены Владимировны и академика РАН доктора медицинских наук профессора Тотоляна Арега Артёмовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – определены клинико-иммунологические предикторы эффективности ПВТ хронического гепатита С при использовании пегилированного интерферона, имеющая существенное клинико-иммунологическое и социально-экономическое значение для инфекционных болезней и клинической иммунологии, аллергологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата

медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Диссертация обсуждена на межкафедральном заседании кафедры инфекционных болезней и кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 9 от 21 апреля 2020 года.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России, академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Ю.В. Лобзин

Заведующий кафедрой клинической микологии,
аллергологии и иммунологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Климко

Подпись Лобзина Ю.В., Климко Н.Н. заверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Телефон: (812) 303-50-00

Факс: (812) 303-50-35

e-mail: rektorat@szgmu.ru

сайт: <https://szgmu.ru/rus/s/171/#>

Подпись Ю.В. Лобзин
Заверяю И.С. Барышев
« 21 » 04

