

Отзыв официального оппонента
на диссертацию Ножкина Михаила Сергеевича
«Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у онкогематологических больных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни

Актуальность темы не вызывает сомнения, поскольку хронический гепатит С (ХГС) и онкогематологические заболевания (ОГЗ) имеют неоспоримую медико-социальную значимость.

Распространенность хронической HCV-инфекции велика, по данным ВОЗ в мире ХГС зарегистрирован у 71 млн. человек (ВОЗ, 2017). Заболеваемость ХГС в Российской Федерации (РФ), несмотря на активное внедрение современных методов противовирусной терапии (ПВТ), остается стабильно высокой, по данным Роспотребнадзора в 2018 году составила 32,7 случаев на 100 тысяч населения.

Пациенты со злокачественными заболеваниями крови составляют группы высокого риска гемоконтактного заражения возбудителями вирусных гепатитов, у которых значительно чаще обнаруживают инфицированность вирусами HBV- и HCV-инфекции по сравнению с популяционными данными в РФ, причем отсутствие вакцинации против HCV-инфекции, выдвигает ее на лидирующее положение в развитии парентерального (посттрансфузионного) гепатита.

В РФ злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической тканей актуальны для практического здравоохранения, важно, что наблюдается прирост заболеваемости за последние 10 лет на 22,7% (Каприн А.Д. с соавт., 2019).

Известно, что ХГС часто встречается у пациентов с ОГЗ и неходжкинскими лимфомами, при этом обсуждается этиологическая роль HCV в развитии неходжкинских лимфом.

Ради справедливости следует отметить, что еще в ранних публикациях 90-х годов прошлого столетия обсуждались вопросы, связанные с выбранной темой.

Хроническая HCV-инфекция при коморбидности с ОГЗ, особенно при активации и высокой репликации вируса усугубляет онкопроцесс. Кроме того, следует указать на канцерогенность самого HCV, который приводит в течение 20-40 лет к формированию цирроза печени (ЦП) у 20% пациентов и риском гепатоцеллюлярного рака.

Для клинической практики имеют значение возможная связь HCV-инфекции с развитием осложнений при проведении полихимиотерапии (ПХТ) и трансплатации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с ОГЗ. Какова здесь роль HCV сложно утверждать, требуются дальнейшие исследования, учитывая основной механизм поражения печени при ХГС-иммунноопосредованном повреждении гепатоцитов.

Изменения функциональных (биохимических) проб печени, особенно активность органоспецифических ферментов аминотрансфераз (АЛТ) у пациентов с ОГЗ указывают на нарушения функции печени, что может быть связано с разными причинами воздействия на гепатоциты: использованием цитотоксических препаратов, развитием осложнений ТГСК, и вирусными гепатитами.

Современная этиотропная (противовирусная) терапия ХГС препаратами прямого противовирусного действия не только претендует на высокую противовирусную эффективность, но и расширяет возможности лечения пациентов с коморбидным

состоянием, поскольку применение интерферонов при ХГС у больных ОГЗ имели значительные ограничения и результаты их эффективности малочисленны.

Вышеизложенное позволило автору данной диссертационной работы М.С. Ножкину обосновать необходимость изучения клинико-лабораторной характеристики активности патологического процесса при хронической HCV-инфекции у больных ОГЗ и оценки его влияния на течение основного заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендации, содержащихся в диссертации М.С. Ножкина, определяется логической структурой исследования.

Автор последовательно:

- оценивает распространенность хронических вирусных гепатитов среди пациентов с ОГЗ и результаты мониторинга активности aminотрансфераз (АЛТ и АСТ) по данным крупного специализированного центра;

- устанавливает диагностическую связь ХГС с ОГЗ в 53% случаев;

- проводит диагностику ХГС с определением маркеров инфекционного воспалительного и морфологического процессов у больных ОГЗ с характеристикой ХГС как сопутствующего заболевания; при этом установлено, что у пациентов с ОГЗ в сочетании с ХГС уровни трансаминаз выше нормы определялись чаще чем у пациентов ОГЗ без гепатита (АЛТ соответственно 34% и 19%, АСТ – 41% и 15%); сопутствующий гепатит отличает также низкая вирусная нагрузка и стадии продвинутого фиброза печени, включая фиброз F3 – в 23,6% случаев, цирроз печени (F4) – 16,4% пациентов;

- показана динамика основных характеристик ХГС у пациентов ОГЗ по сравнению с аналогичной группой ОГЗ без гепатита и оценка влияния сопутствующего ХГС на развитие осложнений при проведении ПХТ и ТГСК у больных ОГЗ; установлено, что курсы ПХТ и ТГСК не влияют на динамику средних показателей активности aminотрансфераз у пациентов ОГЗ в сочетании с ХГС и без него, и ПХТ не влияет на концентрацию РНК HCV в крови; при этом ХГС способствует увеличению частоты осложнений ПХТ и ТГСК у пациентов с сочетанной патологией ОГЗ+ХГС и ухудшению одногодовой выживаемости.

- установлены факторы, влияющие на неблагоприятный исход ОГЗ с сопутствующим ХГС, который непосредственно связан с инфекцией – это поздняя диагностика ХГС (более 5 и более лет), отсутствие ПВТ ХГС или позднее её назначение; а также – возраст пациента старше 55 лет и снижение массы тела.

Таким образом, научные положения, сформулированные в работе, являются обоснованными; выводы, полученные автором, соответствуют поставленной цели и выполненным задачам исследования.

Обоснованность и достоверность результатов исследования обеспечены достаточным объемом фактического материала ретроспективного анализа ОГЗ на базе НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой), ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России за 17 лет (2001-2017 г.г.) с оценкой частоты и спектра хронических вирусных гепатитов (ХВГ) у онкогематологических больных и результатов проспективного анализа 96 пациентов с ОГЗ/ХГС; использованием комплекса современных методов диагностики HCV-инфекции - молекулярно-генетических,

биохимических, инструментальных, включая диагностику фиброза печени с применением непрямой эластометрии печени (FIBROSCAN) по шкале METAVIR.

Статистическая обработка данных проведена с использованием параметрических и непараметрических методов, пакета программ IBM STATISTIC 21.0; для определения выживаемости использован метод Каплана-Мейера со значимыми различиями при Log-Rank $\leq 0,05$; влияние факторов на прогноз ОГЗ оценивали методом логистической регрессии и с помощью корреляционного анализа Спирмена и Кокса, при малых выборках использован точный критерий Фишера ($p \leq 0,05$), что позволило автору считать результаты достоверными.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена апробацией результатов исследования на различных научных форумах, полным отражением основных результатов диссертационной работы в 6 опубликованных автором научных трудах, в том числе в 3 статьях в изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Исследование, проведенное М.С. Ножкиным, выполнено на высоком методическом уровне, полученные результаты, выводы и рекомендации оригинальны.

К основным положениям научной новизны, представленной диссертационной работы, следует отнести:

- в части установления признаков ХГС как сопутствующей патологии у пациентов с ОГЗ: получены новые данные о наличии у 40% пациентов с ОГЗ тяжелого фиброза и цирроза печени при малосимптомных клинико-лабораторных проявлениях ХГС (преимущественно HCV-1b, HCV-3a, высокая репликативная активность вируса лишь в 7,7% случаев);

- ПХТ и ТГСК у пациентов ОГЗ/ХГС не оказывают влияния на маркеры цитолиза, и ПХТ – на уровень вирусной нагрузки HCV;

- ХГС у пациентов с ОГЗ способствует увеличению частоты осложнений ПХТ и ТГСК, при этом значительно ухудшая одно годовую выживаемость пациентов;

- определены факторы, влияющие на прогноз ОГЗ/ХГС (длительность инфицирования HCV более 5 лет, отсутствие или позднее назначение ПВТ ХГС (через 5 лет и более после выявления ХГС), возраст пациента старше 55 лет и снижение ИМТ ($< 20 \text{ кг/м}^2$)).

Результаты и выводы представленной работы создают базу для продолжения исследования по данной теме и изыскания новых научных направлений по разработке лечебно-диагностических технологий при сочетанном течении инфекционной патологии при ОГЗ, в частности парентеральных вирусных гепатитов.

Значимость результатов, полученных автором, для науки и практики.

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования состоит в развитии положений по совершенствованию диагностики и лечения ХГС в условиях сопутствующей патологии у пациентов с ОГЗ; характеристики ХГС/ОГЗ в основном совпадают с показателями хронической HCV-инфекции в популяции, но в тоже время выявлена значительная доля пациентов с тяжелым фиброзом и ЦП, что определяет влияние инфекции на результаты ПХТ и ТГСК, снижение одно годовую выживаемости; определены факторы риска летального исхода ОГЗ/ХГС-пациентов.

Практическая значимость результатов заключается в возможности их использования при разработке ускоренных алгоритмов обследования пациентов с ОГЗ при обнаружении маркеров HCV-инфекции в амбулаторных и стационарных условиях и решения вопроса о безотлагательности ПВТ ХГС у данной категории пациентов.

Результаты исследования внедрены в практику отделений трансплантации костного мозга для взрослых и поликлиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; онкогематологического отделения №1 ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» и могут быть рекомендованы для внедрения в работу ЛПУ для пациентов ОГЗ.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе кафедр госпитальной терапии и инфекционных болезней медицинских ВУЗов РФ.

Анализ содержания диссертации, достоинства, замечания.

Диссертация М.С. Ножкина, «Клинико-лабораторная характеристика течения хронического гепатита С у онкогематологических больных» состоит из введения, пяти глав исследования, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

«Введение» построено в соответствии с общими требованиями и включает обоснование актуальности темы диссертации, степень разработанности и обоснованности темы исследования, цель, задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию полученных результатов, их внедрение, личное участие автора в получении результатов; представлены объем и структура диссертации.

Достоинством этого раздела является обоснование актуальности темы диссертации, ее разработанности в рамках коморбидности ХГС и онкогематологической патологии, четко и корректно определены точки соприкосновения, детали инфицирования HCV-пациентов ОГЗ, распространенности ХГС/ОГЗ, возможность их взаимоотягощающего влияния и важность проведения мониторинга ПХТ, ТГСК и ПВТ ХГС в условиях коморбидности.

В плане замечаний следует отметить:

– абстрактность и ненужность раздела «методология и методы исследования», которые изложены в главе «Материалы и методы»;

– расплывчатость формулировки цели; цель данной диссертации представляется как «определение клинико-патогенетической роли сопутствующего ХГС у пациентов ОГЗ и оценить его влияние на течение основного заболевания с учетом проводимой терапии»;

– можно объединить задачи 3,4, так как обе связаны с терапией.

Вышеуказанные замечания носят технический характер и не влияют на содержательную часть «введения».

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены проблемы хронического гепатита С у пациентов с злокачественными новообразованиями кроветворной системы и лимфатической ткани.

Достоинством данной главы является компактность изложения материала, целенаправленность набора научных публикаций для обзора, в частности в разделах ПХТ и ТГСК.

В плане дискуссионного замечания: рациональный подход автора к составлению обзора отразился на объеме списка литературы (отечественных источников – 48); полностью исключены работы Тареевской школы гепатологов (Сеченовский университет, Москва).

Во второй главе (материалы и методы исследования) дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, краткое описание использованных методик. Автор свободно владеет методами ретроспективного и проспективного анализа, компьютерными методами обработки полученных результатов и статистическими технологиями. Принципиальных замечаний нет.

В третьей главе представлен ретроспективный анализ коморбидности ХВГ/ОГЗ на базе крупного специализированного центра: отражена частота выявления маркеров HBV- и HCV-инфекции у пациентов ОГЗ за 17 лет с указанием преобладания инфицированности HCV; при сопоставлении течения ХГС/ОГЗ и ОГЗ/без маркеров ХВГ представлена динамика активности печеночно-клеточных ферментов – трансаминаз (АЛТ и АСТ).

Достоинством данной главы является достоверное обоснование на когорте пациентов сравниваемых групп при проведении ПХТ до и после лечения ($n = 175$; $n = 203$) по данным ретроспективного анализа и собственных наблюдений ($n = 30$; $n = 30$) динамики трансаминаз, при этом были выявлены более высокие средние показатели трансаминаз в группе ХГС/ОГЗ по сравнению с группой ОГЗ/без ХГС до лечения; ПХТ не оказывала влияние на динамику трансаминаз в обеих группах. Но существенным выводом данной главы является влияние ХГС на частоту осложнений ПХТ и ТГСК у больных ОГЗ, значительно ухудшая их одно годовую выживаемость. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

В четвертой главе диссертации представлена клинико-диагностическая характеристика 96 пациентов с коморбидностью ХГС/ОГЗ и определением профиля ХГС у онкогематологических больных.

Несмотря на идентичность по ряду характеристик ХГС у больных онкогематологическими заболеваниями с популяционными данными, существенным выводом данной главы является обнаружение большей частоты тяжелого фиброза и ЦП при низкой вирусной нагрузке у пациентов ОГЗ/ХГС. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

В пятой главе автором представлены результаты мониторинга показателей ХГС у пациентов ОГЗ, включая вирусологические, на фоне терапии (ПХТ и ТГСК): влияние на биохимическую и вирусологическую активность, а также частоту и характеристику осложнений с показателями одно годово й выживаемости пациентов ОГЗ/ХГС при проведении ПХТ и ТГСК: роль в этом процессе сопутствующей HCV-инфекции.

Достоинством данной главы является то, что она представляет наиболее «сильную», исследовательскую часть диссертации, в которой по- существу подтверждаются обоснованные тезисы ретроспективного анализа коморбидности ХГС/ОГЗ: повышения исходной активности трансаминаз по сравнению с пациентами ОГЗ/без ХГС; ПХТ, независимо от использованных протоколов, не оказывает влияние на активность трансаминаз и вирусную нагрузку. Представленная выписка из истории болезни пациента ОГЗ/ХГС после

ПХТ и ТКСК подтверждает выводы автора о возможных осложнениях и особенностях ведения данной группы пациентов.

Заключение (обсуждение результатов) изложено в традиционном стиле с итоговыми суждениями о полученных результатах по главам диссертации. В конце работы автором представлено 7 выводов, соответствующих цели и задачам диссертационного исследования. Можно было объединить выводы 3 и 4, 5 и 6.

Практические рекомендации – соответствующие внедрениям полученных результатов в практику работы онкогематологических стационаров, поликлиник и диспансеров с участием кабинетов инфекционных заболеваний (КИЗов) поликлиник общей сети.

Замечания:

1) для дифференцированного подхода к диагностике ХГС у пациентов ОГЗ «Практические рекомендации» представленные автором следовало разделить адресно (стационар, поликлиника, диспансер для ОГЗ; кабинет инфекционных заболеваний общей медицинской сети), по специальностям (врач-онкогематолог, врач-инфекционист) и по времени (срочно, планово);

2) представленная схема-алгоритм в условиях онкогематологических ЛПУ логична, но практически невыполнима без врача-инфекциониста.

Список сокращений позволяет текст представить компактно и более удобным для восприятия.

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, включает 16 рисунков и 27 таблиц, которые логично дополняют текстовый материал. Список литературы лаконичен: включает 164 источника из них 48 отечественных и 116 иностранных, преимущественно за последние 10 лет.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеуказанные замечания по диссертационной работе носят в основном редакционный характер на правах авторского решения и не принижают достоинства исследования.

В целом, диссертационную работу М.С. Ножкина следует оценить положительно, поскольку она представляет новые данные в решении многогранной проблемы хронической HCV-инфекции в условиях коморбидности с онкогематологическими заболеваниями.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на уточняющие вопросы:

1) Чем объяснить, что первичная диагностика ХГС у пациентов ОГЗ была связана с гематологическими заболеваниями (53%), какие для этого были предпосылки (алгоритмы)?

2) С чем связано, что Вы не представляете динамику клинических проявлений ХГС (кроме лабораторных и инструментальных) как сопутствующей патологии?

3) Какие патогенетические механизмы обосновывают влияние ХГС на развитие осложнений химиотерапии у пациентов ОГЗ/ХГС?

Заключение

Диссертационная работа М.С. Ножкина «Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С у онкогематологических больных», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Антоновой Т.В., является законченным научно-квалификационным трудом, решающим актуальную задачу - дана объективная характеристика хронической HCV-инфекции как сопутствующей патологии при онкогематологических заболеваниях, раскрыты новые патогенетические механизмы коморбидности, что имеет неоспоримое значение в клинической практике при инфекционной патологии.

По актуальности темы, методическому уровню и объему выполненного исследования диссертационная работа М.С. Ножкина соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры

поликлинической терапии

и общей врачебной практики

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

420012, Россия, Республика Татарстан,

город Казань, улица Бутлерова, дом 49.

тел.: 89172548997

E-mail: fazylov47@inbox.ru



Фазылов Вильдан Хайруллаевич

Подпись д.м.н. проф. Фазылова В.Х. заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
Д.М.Н. И.Г. Мустафин
« 18 » 11 2024 г.