

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Горячевой Ларисы Георгиевны
на диссертацию Ножкина Михаила Сергеевича на тему:

**«Клинико-лабораторная характеристика течения
хронического гепатита С у онкогематологических больных»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность исследования. Проблема вирусных гепатитов (ВГ), также как и онкогематологических заболеваний (ОГЗ), на сегодняшний день остро стоит перед мировой системой здравоохранения и является социально-значимой проблемой. Наряду с пандемией Covid-19, пандемия ВГ уносит до 1,5 млн. жизней ежегодно. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020г» ВГС, исключая Covid-19, входит в число 3-х инфекционных заболеваний (ВИЧ, туберкулез, ВГС), которые наносят наибольший экономический ущерб бюджету Российской Федерации (РФ) и с которыми связана основная смертность от инфекционных заболеваний. Не меньший ущерб наносят и злокачественные новообразования кроветворной и лимфатической системы, характеризующиеся и высокой заболеваемостью, и высоким риском неблагоприятных исходов. Так, за последние 10 лет отмечен прирост заболеваемости на 22,7% (Каприн А. Д. и др., 2019), в Санкт-Петербурге в период с 2000 по 2012гг показатель распространенности лимфом увеличился с 69,9 до 96,0 на 100 тыс. нас., а лейкозов с 49,7 до 79,3 на 100 тыс. нас. (Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М., 2014). Вместе с тем, онкогематологические пациенты - это группа высокого риска по инфицированию парентеральными ВГ, среди которых лидирующее место принадлежит ВГС. Коморбидности хронического гепатита С (ХГС) и ОГЗ посвящено достаточно много исследований (Гармаева Т.Ц. и др., 2012; Couronnt L., 2018; Defranctsko I. et al., 2020). Однако однозначного ответа на вопрос о влиянии ХГС на течение, терапию, исход ОГЗ не получено, так же, как и не до конца ясна роль ОГЗ в течении ХГС, поскольку мониторингирование только биохимических показателей, проводимое большинством исследователей, не дает истинную оценку инфекционного процесса.

Успехи, достигнутые сегодня в лечении и ВГС, и ОГЗ, связаны с внедрением новых инновационных методов терапии - использования

препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (Афанасьев Б.В. и др., 2015; Лобзин Ю.В. и др., 2015, Luznik L. et al., 2008, Bailly C., 2020). Они существенно повлияли на исход этих заболеваний и качество жизни больных. Вместе с тем, роль HCV-инфекции в развитии осложнений при проведении полихимиотерапии (ПХТ) и ТГСК у данной категории больных не ясна, это требует еще дальнейшего изучения. Безусловно, проведение противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия коморбидных пациентов с ХГС и ОГЗ является перспективным, но и эта терапия требует уточнения оптимальных сроков ее проведения, как и вопрос о влиянии ХГС на выживаемость больных ОГЗ.

Всё вышеизложенное послужило основанием для выполнения данного исследования, актуальность и своевременность которого бесспорна.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационного исследования М.С. Ножкина являлось охарактеризовать сопутствующий ХГС у онкогематологических пациентов и оценить его влияние на течение основного заболевания с учетом проводимой терапии, оценить факторы, влияющие на выживаемость.

Задачи диссертационного исследования конкретны, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. М.С. Ножкиным установлены особенности ХГС как сопутствующего заболевания у онкогематологических больных: так, в 53% случаев диагностика ХГС связана с ОГЗ, только у 7,7% пациентов регистрируется высокая вирусная нагрузка и, несмотря на малосимптомное клинико-лабораторное течение ХГС, у 40% больных определяются выраженные стадии фиброза (F3-4).

Впервые автором показано, что у пациентов с сопутствующим ХГС: а) ПХТ и ТГСК не оказывает существенного влияние на показатели цитолиза (АЛТ и АСТ); б) ПХТ не влияет на показатели вирусной нагрузки.

Автором убедительно доказано, что сопутствующий ХГС при проведении ПХТ и ТГСК у онкогематологических больных приводит к увеличению частоты осложнений и значительно ухудшает показатели их одногодовой выживаемости.

В проведенном исследовании установлены факторы неблагоприятного прогноза ОГЗ у пациентов с сопутствующим ХГС: длительность ХГС более 5 лет: отсутствие ПВТ у больных ХГС, либо ее позднее проведение (через 5 и

более лет после диагностики); возраст старше 55 лет; снижение массы тела пациента.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику. Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в выявлении особенностей течения сопутствующего ХГС у больных ОГЗ и установлении его влияния на течение и исход основного заболевания.

Автором выявлены факторы неблагоприятного прогноза ОГЗ у больных с сопутствующим ХГС, при которых особенно высок риск летального исхода.

В исследовании представлен алгоритм обследования онкогематологических пациентов при выявлении антител к HCV в амбулаторных и стационарных условиях, а также научно обоснована необходимость безотлагательного проведения ПВТ хронической HCV-инфекции у данной категории пациентов, что имеет важное практическое значение.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на всероссийских конгрессах с международным участием (Санкт-Петербург 2019 г., Москва 2020 г.), на Международном форуме «Молодежные дни вирусологии 2020» Online (СПб, 2020г).

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения трансплантации костного мозга для взрослых и поликлинического отделения НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГПМУ им. И.П.Павлова, онкогематологического отделения №1 ГБУЗ ЛОКБ и используются в научно-педагогической работе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГПМУ им. И.П.Павлова.

По результатам исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах (Scopus), входящих в перечень рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Научное исследование М.С.Ножкина выполнено на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ПСПбГПМУ им.И.П.Павлова и на базе НИИ ДОГиТ им Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГПМУ им.И.П.Павлова на достаточном количестве материала: общее

количество больных, вошедших в исследование 464 чел (360 чел. - с маркерами ВГС и 104 чел. - группа сравнения). Тщательный ретроспективный анализ особенностей течения ХГС, влияния различных видов терапии ОГЗ на биохимические, вирусологические показатели, частоту развития осложнений и выживаемость проводился по историям болезни 72 пациентов. Проспективная часть включала динамическое клинико-лабораторное и инструментальное обследование 96 пациентов на протяжении 608 дней, (2018-2019гг) с оценкой всех вышеуказанных показателей. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информационное согласие. Дизайн исследования и форма информированного согласия утверждены этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Объективность и достоверность полученных результатов достигалась подбором группы сравнения из числа онкогематологических пациентов по принципу парных выборок как в ретроспективной, так и проспективной части.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ IBM STATISTIC 21.0, а также с включением методов непараметрической статистики (критерия Фишера, корреляционного анализа Спирмена, метода Кокса, регрессионного анализа, и метода Каплана-Мейера для оценки выживаемости пациентов).

Объем клинического материала и проанализированной информации достаточен для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации. Диссертационное исследование М.С. Ножкина оформлено в традиционном стиле, изложено на 130 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», а также 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 164 литературных источника; из них 48 отечественных и 116 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 16 рисунками, 1 схемой и 1 выпиской из истории болезни.

Обзор литературы. Данная глава содержит 3 раздела, посвященных состоянию проблемы ХГС у онкогематологических больных, ПХТ И ТГСК у

данной категории пациентов. В каждом из разделов представлены результаты исследования этих аспектов как за рубежом, так и в РФ. Автором представлен глубокий анализ современной литературы по исследуемой теме, который отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных и подтверждает актуальность темы исследования. Существенные достижения в лечебной тактике ведения пациентов этих 2-х нозологических форм требует более глубокого осмысления состояния коморбидности ХГС и ОГЗ и совершенствования организационно-методологических и лечебных подходов в ведении этой категории больных.

Глава 2. «Материалы и методы исследований». В этой главе диссертант наглядно представил дизайн исследования, которое включает ретроспективную и проспективную части. Объем набранных больных 464 (360 – с маркерами HCV-инфекции и 104 – группа сравнения) пациента – достаточный. Ретроспективная часть включала анализ историй болезни 254 пациентов с установленным диагнозом ХГС и получавших лечение в клиниках СПб с 2001 по 2017 гг, а также исследование 72 пациентов РНК HCV положительных с ОГЗ, получивших ПХТ или ТГСК. Проспективная часть включала 96 пациентов (период наблюдения составил 608,4 дней).

Кроме анализа историй болезни, для оценки социально-демографических характеристик пациентов, анамнеза заболевания, возможных сроков и путей заражения HCV-инфекцией проводилось анкетирование пациентов. Объективность характеристики онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС, оценки частоты развития осложнений, ассоциированных с методами лечения (ПХТ и ТГСК), одногодичной выживаемости в проспективной и в ретроспективной части исследования достигалась подбором группы сравнения из числа онкогематологических пациентов по принципу парных выборок.

В работе использован современный методологический уровень обследования больных, включающий, как рутинные биохимические, так и современные иммунологические, молекулярно-биологические, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования и современное оборудование (анализатор STRATA-GENE MX 300- США и DT-96 – Россия, аппарат FIBROSCAN – Франция, а также аппаратура ультразвуковой и фиброгастроэндоскопической диагностики). Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ IBM STATISTIC 21.0, а также с включением методов непараметрической статистики.

Главы 3, 4, 5 собственных данных исследования. В этих главах дан анализ коморбидного состояния онкогематологических больных с сопутствующим ХГС. Автор показал, что в 2001-2011гг маркеры ВГ В и С выявлялись у 6% пациентов с превалированием маркеров HBV, а в 2012-2017 – у 1,9% онкогематологических пациентов, где лидирующим был уже HCV (72%). Большинство коморбидных пациентов были мужчины (59,4%), средний возраст больных 31,0 год. В структуре ОГЗ преобладали пациенты с ОЛБЛ (28,0 %), неходжкинская лимфома регистрировалась в 20%, ОМБЛ – в 10% случаев.

Обследование 96 пациентов с ОГЗ и ХГС, получавших лечение в 2018-2019гг установило, что средний возраст (37,8 лет), гендерная принадлежность (мужчины 61,4%) не имели существенных отличий от результатов, полученных в ретроспективной части исследования. Но отмечено увеличение частоты неходжкинских лимфом (39,5%), больные острым лимфобластным и миелобластным лейкозы составляли соответственно 22,9% и 14,5%.

Диссертант указывает, что в 53,1% случаев диагностика HCV-инфекции связана с диагностикой и лечением ОГЗ. Среди обследованных 20,8% пациентов (20 из 96) уже получали ПВТ ХГС, причем 15 - до начала ОГЗ, а 5 – на фоне текущего онкогематологического процесса, у 18 человек на терапии ПППД был достигнут устойчивый вирусологический ответ. На момент обследования РНК вируса выявлялась в 54% случаев. Генотипический профиль больных не отличался от показателей больных ХГС в РФ (1 генотип – 52,8%, 3 – 41,7%), Однако вирусная нагрузка (ВН) только у 7,7% пациентов была высокой - более 3,5 млн МЕ/мл. Несмотря на скудные клинические проявления болезни и минимальный цитолиз, у 40% пациентов этой группы определялась продвинутая стадия фиброза (F 3-4), что существенно отличалось от среднепопуляционных показателей (47% и 22%).

Оценка влияния ХГС на течение ОГЗ, проведенная автором в ретроспективной части исследования, показала отсутствие значимого влияния ПХТ на активность цитолитического синдрома (повышение АЛТ и АСТ). Однако их уровень в исследуемой группе был существенно выше как до, так и после ПХТ. Данные проспективного исследования подтвердили и дополнили эти результаты. Уровень этих ферментов не имел существенного повышения ни после 1, ни после 6 курса ПХТ как в группе исследования, так и в группе сравнения. Также существенно не менялась и ВН у пациентов с ХГС ($2,4 \times 10^3$ – $3,9 \times 10^3$ МЕ/мл). Но у пациентов с ХГС уровень цитолитических ферментов

исходно был выше (до 1,5-2 норм), а по завершению курса ПХТ существенно чаще, чем в группе сравнения, требовалось продолжение лечения со сменой протокола (56,7%, против 36,7%) и регистрировался токсический гепатит (56,6%, против 23,3%). Проспективное исследование выявило у 30% больных исследуемой группы сепсис, как осложнение ПХТ, в группе сравнения данного осложнения установлено не было. После проведения ТГСК в исследуемой группе существенно чаще регистрировался и сепсис, и вторичный гемосидероз, а также острая и хроническая РТПХ.

В ходе проведения данного исследования автором подтверждено достоверное влияние сопутствующего ХГС на ухудшение одногодовой выживаемости после ПХТ (93,3% среди пациентов без ХГС и 36,6% среди пациентов с ХГС) и после ТГСК (84% и 46,7%, соответственно). Также им установлены предикторы неблагоприятного исхода у данной категории пациентов – возраст более 55 лет и снижение массы тела ($ИМТ < 20 \text{ кг/м}^2$) и отсутствие ПВТ у больных ХГС или позднее ее начало (более 5 лет от начала HCV-инфекции, когда уже имеет место активизация процессов фиброгенеза).

Полученные диссертантом результаты указывают на существенную значимость ХГС в ухудшение течения и выживаемости пациентов от ОГЗ, а значит на необходимость ранней его диагностики и безотлагательного начала проведения ПВТ у онкогематологических больных.

Каждая глава собственных исследований заканчивается кратким заключением.

Заключение. В данной главе суммированы, обобщены и обсуждены все результаты исследования. Анализируя полученные данные, диссертант проводит сравнительную их оценку с результатами других авторов, обосновывает выводы и положения, выносимые на защиту. Повышенная активность трансаминаз у онкогематологических пациентов (при отсутствии скрининговых маркеров ВГ или других причин, объясняющих это повышение) должна рассматриваться как показание к повторному обследованию пациентов для исключения ХГС. Автором предложена схема обследования таких больных в стационарных и амбулаторных условиях и даны практические рекомендации по их ведению.

Выводы которые делает диссертант, логично завершают обсуждение результатов, полностью отражают суть проделанной работы, соответствуют поставленным задачам и позволяют достичь цели исследования.

Автореферат М.С. Ножкина составлен в классической форме, текст его написан хорошим литературным языком, полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям ВАК.

Личное участие автора в проведении исследования. М.С. Ножкиным разработаны дизайн данного исследования, информированное согласие в участие пациента в исследовании, проводился сбор и обобщение современных данных научно-медицинской литературы, им создана клинико-лабораторная электронная база данных больных, выполнена статистическая обработка и анализ результатов, написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако хотелось бы сделать ряд замечаний и получить несколько разъяснений:

1. В главах есть некоторые повторы.
2. Показатель инфицирования вирусом гепатита С, связанный с ОГЗ - 53,1% явно завышен, ведь в 38% ГС выявлялся одновременно с ОГЗ и среди этих пациентов были ВИЧ-инфицированные и наркоманы. Каковы цифры инфицирования ГС данной категории больных в Европе и США?
3. Только ли ХГС влиял на повышение цитолитических ферментов? А обострений герпесвирусных инфекций не было у этих пациентов?
4. На мой взгляд, об отсутствии влияния ПХТ и ТГСК на показатели цитолиза, не совсем корректно при такой частоте токсических гепатитов, хоть средние показатели по группам остаются неизменными.
5. Какова динамика АЛТ и АСТ была у пролеченных пациентов с УВО? Ведь если УВО сохранялся более 2-3 лет, то это были пациенты излеченные от ГС.
6. У каких пациентов произошел прорыв вирусного ответа.

Данные замечания не носят принципиального характера и не умоляют достоинства работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Ножкина Михаила Сергеевича «Клинико-лабораторная характеристика течения хронического гепатита С у онкогематологических больных», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Антоновой Тамары Васильевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой проанализированы особенности

клинического течения ХГС у онкогематологических больных, его влияние на течение и частоту осложнений основного заболевания и выживаемость. В работе представлены предикторы прогноза неблагоприятного течения ОГЗ, схемы стационарного и амбулаторного обследования данной категории больных и определены оптимальные сроки начала ПВТ ХГС, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842», предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ножкин Михаил Сергеевич заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук,
руководитель НИО вирусных гепатитов и
заболеваний печени Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней федерального
медико-биологического агентства»
Горячева Лариса Георгиевна

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.
(812) 234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

