

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Ганченко Романа Анатольевича на тему:

«Частота выявления и клиническое значение аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22 - инфекционные болезни

Актуальность темы. Рост числа больных хроническим гепатитом С позволяет отнести данное заболевание к одному из наиболее распространенных в мире. Хронический гепатит С является одной из самых острых проблем и для здравоохранения Российской Федерации, особенно на протяжении последнего десятилетия.

Персистирование вируса как в гепатоцитах, так и в лимфоидных клетках организма пациента, приводит к нарушениям функционирования иммунной системы. Возможным проявлением является выработка органонеспецифических и неорганоспецифических аутоантител в сыворотке крови, что в ряде случаев сопровождается аутоиммунным поражением печени и других органов.

Назначение препаратов интерферона нередко способствует ослаблению аутоиммунных реакций параллельно со снижением уровня вирусемии. Данный факт является еще одним доказательством того, что вирус может быть этиологическим агентом некоторых аутоиммунных заболеваний. Однако, терапия хронического гепатита С с использованием препаратов интерферона у пациентов даже без аутоиммунного компонента, может привести к развитию разнообразных аутоиммунных симптомов и синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. Следовательно, до начала терапии требуется определение исходного спектра аутоантител и их концентрации из-за необходимости особого подхода к лечению данной категории пациентов.

Интерферонсодержащие схемы по-прежнему сохраняют актуальность. В последнее время при их использовании у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 1 генотипа, дополнительно включают ингибитор протеазы, что повышает эффективность.

В работе использованы современные методы обследования. Молекулярно-биологическое исследование с целью определения рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С в плазме крови методом полимеразной цепной реакции. Для определения титра аутоантител использовался метод непрямой реакции иммунофлюоресценции на тройном субстрате с определением 6 типов свечения, включающем ткани печени, почек, желудка крысы и Her2 клеточную линию человека.

Инструментальное обследование включало неинвазивные методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы.

Для определения степени выраженности фиброза печени (по шкале METAVIR) проводилась непрямая транзистентная ультразвуковая эластометрия печени. Для пациентов с циррозом печени, подтвержденным на основании результатов клинико-лабораторного обследования, дополнительно определяли степень выраженности нарушений функции печени по шкале Child-Pugh.

Для оценки эффективности различных тактик терапии хронического гепатита С с использованием в схемах препарата нарлапревир применен один из методов фармакоэкономического анализа, а именно анализ «затраты-эффективность». В качестве критерия оценки экономической эффективности лекарственной терапии была использована стоимость одного излеченного пациента, рассчитанная по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса противовирусной терапии / эффективность режима противовирусной терапии.

Определение рекомендуемой длительности противовирусной терапии и оценка эффективности проводилась путем анализа результатов многоцентровых

рандомизированных клинических исследований, а также применения препаратов в реальной клинической практике на территории России. Оценка эффективности противовирусной терапии произведена на основании определения концентрации вируса гепатита С в плазме крови спустя 12 недель после завершения приема лекарственных препаратов для безинтерферонового режима противовирусной терапии или спустя 24 недели после завершения лечения для режима, содержащего интерферон.

Стоимость лекарственных препаратов рассчитывали, исходя из цен заключенных контрактов, размещенных на едином портале государственных закупок на 20.09.2020г. (<http://zakupki.gov.ru>).

При оценке затрат на проведение противовирусной терапии не учитывали стоимость сопроводительной терапии, а также затраты на лабораторный мониторинг.

При статистической обработке данных использовали программы Statistica и SPSS22.0, а также MSOffice.

Научная новизна исследования и научных результатов.

Впервые установлены наиболее часто встречаемые характеристики пациентов с хроническим гепатитом С, проживающих в Санкт-Петербурге: инфицирование вирусом гепатита С 1 генотипа, отсутствие цирроза печени и противовирусной терапии в анамнезе.

В ходе проведенного анализа результатов, полученных при сравнении клинического течения хронического гепатита С в зависимости от наличия/отсутствия неорганоспецифических антител получены дополнительные данные, подтверждающие более тяжелое течение заболевания у пациентов с наличием положительных аутоантител и возможность использования при их лечении препаратов интерферона.

Впервые при использовании метода фармакоэкономического анализа схем комбинированной противовирусной терапии с включением отечественного препарата нарлапревир в комбинации с интерфероном и без него установлена

наиболее оптимальная схема для пациентов с хроническим гепатитом С, составляющих большинство в когорте обследованных.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в предложенных способах оптимизации тактики ведения пациентов с хроническим гепатитом С, в том числе путем обследования всех пациентов на наличие неорганоспецифических антител как до старта терапии, так и после ее завершения, при условии назначения схем содержащих интерферон.

Выбор схемы противовирусной терапии при хроническом гепатите С обоснован фармакоэкономическим анализом, позволяющим определить наиболее эффективную и наименее материально затратную из них. Данный подход позволяет снизить затраты на проводимое лечение, расширить обеспечение лекарственными препаратами с прямым противовирусным действием, что приведет к излечению конкретного пациента, а в перспективе, к снижению заболеваемости и элиминации вирусного гепатита С.

Реализация и апробация результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 - в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты научной работы внедрены в практическую деятельность врачей - инфекционистов СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» (195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект дом 49, телефон: +7(812) 409-78-87, kibbotkin@mail.ru, botkinhosp.org), СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 17» (195176, Санкт-Петербург, проспект Metallistov дом 56, телефон: +7(812) 222-90-76, pl7-spb.ru). Они также используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, улица Литовская дом 2, телефон: +7(812) 295-06-46, grmu.org).

Основные положения работы доложены на IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2017г.); V Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания (Сочи, 2018); X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2018 г.), на 20-ой Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных заболеваний» (Великий Новгород, 2020 г.).

Структура и содержание диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованной литературы, включающего 143 источника, в том числе 41 отечественный и 102 иностранных. Работа содержит 26 таблиц и 7 рисунков.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Что автор вкладывает в понятие «аутоиммунный синдром» у больных хроническим гепатитом С и возможно ли использование этого понятия в официальной медицинской терминологии?
2. Насколько, по мнению автора, наличие неорганоспецифических аутоантител оказывает влияние на безопасность противовирусной терапии с применением препаратов интерферона?
3. В свете сделанных автором выводов об отсутствии влияния НОСА на эффективность терапии с применением препаратов интерферона, не

является ли, на взгляд диссертанта, более целесообразным определение неорганоспецифических аутоантител у всех пациентов с хронической HCV-инфекцией для определения показаний к первоочередному назначению любой зарегистрированной схемы противовирусной терапии с учетом данных о более тяжелом течении заболевания у пациентов с наличием маркеров аутоиммунного синдрома?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Р.А. Ганченко полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать **вывод**: диссертация Ганченко Романа Анатольевича «Частота выявления и клиническое значение аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Е.В.Эсауленко, является научной квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по необходимости обследования всех пациентов с ХГС на наличие неорганоспецифических антител как до старта терапии, так и после ее завершения.

Внедрение программ скрининга вирусных гепатитов, в частности гепатита С, позволит выявлять пациентов на ранних сроках болезни, а своевременное проведение этиотропной терапии может значительно снизить риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также уменьшить вероятность распространения инфекции, что имеет важное значение для инфектологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с изменениями от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Ганченко Р.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 12 от 28 июня 2022 года).

Отзыв представил Козлов Константин Вадимович, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д.6; +7-921-657-27-49; kosttiak@mail.ru; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний).

д.м.н., доцент, профессор кафедры
инфекционных болезней (с курсом медицинской
паразитологии и тропических заболеваний)

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская
академия имени С.М. Кирова»

Минобороны России

Козлов Константин Вадимович

194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева 4/2.

тел. 8-921-657-27-49, kosttiak@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента Козлова Константина Вадимовича заверяю

« 29 » июня 2022 г.



Начальник отдела кадров
Военно-медицинской
академии
майор И. Миличенко