

## 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. Хронический гепатит С (ХГС) остаётся одним из распространённых инфекционных заболеваний в мире, в т.ч. в РФ, представляя серьёзную проблему для здоровья населения. В результате исхода ХГС в цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) повышается уровень смертности; так, по данным ВОЗ (2019) в мире от гепатита С умерло 209 тыс. человек.

В рамках изучения патогенеза хронической HCV-инфекции определена триггерная роль HCV в развитии аутоиммунных процессов в печени и других внепечёночных локализациях. Длительная персистенция вируса С в гепатоцитах и лимфоидных клетках организма пациента приводит к дисфункции иммунной системы с выработкой органо- и неорганоспецифических аутоантител (НОСА) в сыворотке крови, определяющих аутоиммунный синдром ХГС.

Опыт интерферонотерапии показал, что назначение препаратов интерферона нередко способствует ослаблению аутоиммунных реакций параллельно со снижением уровня виремии, что указывает на этиологическую роль HCV в этих процессах. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. В результате возникает необходимость определения исходного спектра аутоантител и их концентрации до начала противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с подозрением на аутоиммунные заболевания. При использовании альфа-интерферонов в схемах ПВТ пациентов, инфицированных HCV-1, в

настоящее время включают ингибитор протеазы для повышения эффективности лечения.

Современные препараты с прямым противовирусным действием (ПППД) являются перспективными для лечения пациентов с ХГС, но требуют фармакоэкономического подтверждения.

На основании вышеизложенного автором поставлена цель исследования по оценке клинической значимости проявлений аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С и обоснование эффективной противовирусной терапии с учетом фармакоэкономических данных.

В рамках поставленной цели выполнен ряд конкретных задач на высоком методическом уровне, достоверность статистической обработки которых не вызывает сомнения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций в диссертационной работе Р.А. Ганченко определяется логикой построения структуры этапов исследования.

Автор последовательно:

= проводит углублённое обследование пациентов с естественным течением ХГС (в 55% случаев – HCV-1); при этом в 74% случаев выявляет отсутствие или маловыраженную степень фиброза печени;

= устанавливает корреляционные связи между нарушениями белково-синтетической функции печени (с гипергаммаглобулинемией и тромбоцитопенией) и высокой вирусной нагрузкой (ВН), выраженным фиброзом (F) печени и наличием внепечёночных проявлений (в 30% случаев) у НОСА-положительных пациентов ХГС, что позволило автору определить значимость аутоантител, как факторов риска развития более тяжёлого течения болезни;

= обосновывает удовлетворительный профиль безопасности комбинированной ПВТ, в т.ч. с включением нарлапревира у пациентов ХГС независимо от наличия у них НОСА;

= в результате проведения фармакоэкономического анализа различных схем ПВТ ХГС автором был установлен наиболее оптимальный вариант лечения с точки зрения эффективности и экономичности для типичных случаев.

Результаты и выводы с практическими рекомендациями в представленной диссертационной работе создают предпосылки для оптимизации ранней диагностики гепатита С и своевременной эффективной ПВТ для снижения риска развития различных внепечёночных аутоиммунных синдромов, формирования исходов в ЦП, ГЦК; тем самым снижая возможности распространения инфекции в популяции.

Обоснованность и достоверность результатов исследования обеспечены:

= современными методами обследования в группе 708 пациентов с утверждённым диагнозом «ХГС» в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях лечебно-профилактических учреждений г. Санкт-Петербурга; при этом протоколы исследования и формы информированного согласия были рассмотрены и одобрены ЛЭК при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный перинатальный медицинский университет» МЗ РФ;

= использованием комплекса молекулярно-генетических (ПЦР), иммунологических (ИФА), биохимических, инструментальных (УЗИ, ФГДС), включая диагностику фиброза печени с применением непрямой эластометрии на аппарате «FIBROSCAN» по шкале METAVIR, а для пациентов с ЦП – шкалы Child-Pugh;

= определением уровня аутоантител методом реакции непрямо́й иммунофлюоресценции (РНИФ) со специфическими субстратами;

- = проведением современной ПВТ с включением в схемы препарата нарлапревир с использованием фармакоэкономического анализа («затраты-эффективность»), оценки эффективности ПВТ определением РНК ВГС до и после лечения (через 12 недель для безинтерференового режима и через 24 недели – для интерфероносодержащей схемы);
- = использованием статистической обработки полученных данных по программам STATISTICA, SPSS22.0, а также — MSOFFICE\$;
- = апробацией результатов исследования на различных научных форумах, отражением основных показателей в 11 опубликованных автором научных трудах, в т.ч. 4-х статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Таким образом, научные положения, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными, а выводы, полученные автором, соответствуют поставленной цели и выполненным задачам исследования, достоверность которых не вызывают сомнения.

#### 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.

Научная теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования состоит в углублённом изучении патогенеза аутоиммунного синдрома при хронической HCV-инфекции с оптимизацией методов диагностики органо- и неорганоспецифических аутоантител до и после проведения ПВТ в динамике инфекционного процесса, а также тактики лечебно-диагностического мониторинга.

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 вируса гепатита С.

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](mailto:kibbotkin@mail.ru), [botkinhosp.org](http://botkinhosp.org)), СПб ГБУЗ «Городская поликлиника 17» (195176, Санкт-Петербург, проспект Металлистов дом 56, телефон: +7(812) 222-90-76, [p17-spb.ru](http://p17-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](http://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.).

Анализ содержания диссертации, его достоинства, замечания.

Диссертация Р.А. Ганченко «Частота выявления и клиническое значение аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С» состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и сокращений.

В процессе ознакомления и анализа предоставленных в диссертации материалов следует отметить следующее.

*По главе 1* (обзор литературы) «ХГС и аутоиммунный синдром», в которой раскрыты современные представления, проблемы в целом полностью отражают результаты исследований последних лет по выбранной теме. Наиболее удачными считаю разделы, посвященные аутоиммунным механизмам и проявлениям при ХГС, поскольку его иммунопатогенез до конца не раскрыт по настоящее время. Так называемый «аутоиммунный синдром» остается малоизученным, несмотря на то что, известна практически пожизненная персистенция вируса в организме с периодической активной репликацией, в том числе внепеченочной. Последние обстоятельства во многом определяют формирование внепеченочных проявлений, связанных с образованием аутоантител в ответ на клеточную пролиферацию и вовлечение вируса в аутоиммунный процесс при ряде

системных заболеваний. В ряде известных работ показано, что с вирусом гепатита С связано образование и так называемых органоспецифических аутоантител, участвующих в процессе повреждения тканей. Соискатель дает ряд исследовательских характеристик аутоиммунным маркерам, в том числе феномену «смешанной криоглобулинемии», который является причиной целого ряда внепеченочных повреждений на уровне жизненно важных органов и систем.

Совершенно очевидным является раздел обзора литературы, посвященный опыту противовирусной терапии с использованием альфа-интерферонов, особенно в условиях аутоиммунных реакций. Автором логично рассматриваются патогенетические механизмы противовирусного действия интерферонов и те клинические эффекты, полученные в результате наблюдения за динамикой внепечёночных системных поражений на фоне применения препаратов, особенно комбинированной ПВТ.

Современный этап противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) безусловно революционный этап в лечении хронического гепатита С, особенно пангенотипного направления.

Заключая обзор по современной стратегии противовирусной терапии хронического гепатита С, соискатель ссылается на принципы национальной стратегии с учетом фармакоэкономической целесообразности.

В этом фрагменте обзора представлялось целесообразным, что автор не будет отклоняться от обсуждения «красной» линии проблемы изучения аутоиммунного компонента на фоне современной пангенотипной терапии, поскольку вопрос полной элиминации вируса при выраженных аутоиммунных реакциях хронической HCV-инфекции пока остается открытой.

*По главе 2 «Материалы и методы»:* представлена общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Однако, этот раздел оформлен несколько формально без развертывания

основных клинико-лабораторных и инструментальных показателей при первичном наборе материала (в последующем компенсирован в гл.3).

Критерии включения и исключения пациентов в исследование, а тем более характеристика противовирусных препаратов и схем лечения, логичнее было бы представить в соответствующих главах 4, 5.

Вероятно, это связано с собственным решением соискателя по оформлению диссертации на правах рукописи.

Методы исследования представлены очень кратко и лаконично.

*В главе 3* «Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с хроническим гепатитом С» полностью компенсированы элементы 2 главы.

Большой набор фактического материала (n=708 пациентов) потребовал от автора кропотливого анализа клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Однако, считаю, было более достаточным проанализировать 555 пациентов с моно-НСV-инфекцией без включения микст-инфекций с HBV-инфекцией, что нагружает информационный блок (таблица 1). Тем более они отмечены в критериях исключения. Особый интерес вызывает клиническая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С на цирротической стадии (таблица 4), при этом в перечне жалоб последних (таблица 2) указаны жалобы, характерные для пациентов с циррозом печени, которые следовало бы отделить от основной группы (без цирроза печени).

Напрашивается зависимость формирования цирротической стадии у пациентов с хроническим гепатитом С от длительности инфицирования и динамики инфекционного процесса, хотя бы в небольшой «чистой» группе при тщательном диспансерном наблюдении.

*Глава 4* полностью соответствует теме диссертации и представлена клиническая значимость печеночных аутоантител при НCV-инфекции: подробно дано их распределение по жалобам, сопутствующей патологии, гендерным, генотипическим, морфологическим и биохимическим



показателям; в результате дан анализ этой зависимости у пациентов хроническим гепатитом С, в том числе на стадии цирроза печени.

Несмотря на интересный материал по встречаемости и распределению неорганоспецифических аутоантител (НОСА) пациентов хроническим гепатитом С напрашиваются вопросы о встречаемости НОСА у здоровых лиц, и, наконец, какие нозологические формы заболеваний с внепеченочными знаками, наличием изучаемых аутоантител были диагностированы в процессе исследования. Эти данные логично дополнили бы набранный автором интересный материал.

*Глава 5* наиболее фундаментальная с позиции влияния комбинированной противовирусной терапии (пегИФН-альфа2b + нарлапревир + рибавирин) на течение инфекционного процесса у пациентов хроническим гепатитом С и с наличием печеночных аутоантител и без них при мониторинговании клинико-лабораторных показателей. Результаты показали эффективность противовирусной терапии в 81,6% случаев вне зависимости от генотипа вируса гепатита С и наличия аутоантител.

Результаты логично дополнены клиническими примерами.

В плане пожелания есть необходимость переноса дизайна лечения из 2й главы или его расширенного варианта в данную главу 5. Раздел 5.3 по фармакоэкономическому разделу обосновывает эффективность использования нарлапревира в схемах противовирусной терапии хронического гепатита С в сравнительном аспекте с безинтерфероновыми направлениями. Несмотря на преимущественную эффективность безинтерфероновых схем перед схемами с применениями препаратов альфа-интерферона, на сегодня недостаточно отечественного катамнеза по применению ПППД.

*«Обсуждение результатов»* оформлено в традиционном стиле с использованием современных литературных данных и подведением итогов, полученных автором результатов.

*По «Введению»* принципиальных замечаний нет. «Выводы» и «Практические рекомендации» возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

*Список сокращений* позволяет компактно воспринимать текст.

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного набора, содержит 26 таблиц и 7 рисунков, которые логично дополняют текстовый материал; список использованной литературы, включающего 143 источника, в т.ч. 41 – отечественных и 102 – иностранных работ.

Личный вклад соискателя в определении темы диссертационной работы, разработки дизайна исследования, набора материала, аналитической деятельности, статистической обработки полученных результатов не вызывает сомнения.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеуказанные замечания по диссертационной работе в основном носят редакционно-технический характер и не принижают достоинства исследования.

В целом диссертационную работу Р.А. Ганченко следует оценить положительно поскольку она представляет новые данные по изучению аутоиммунных механизмов в патогенезе хронической HCV-инфекции и перспективы эффективной ПВТ с фармакоэкономическим обоснованием.

***В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:***

1. Какие неорганоспецифические аутоантитела имеют наибольшее клинико-диагностическое значение у пациентов хроническим гепатитом С, в том числе и у лиц с признаками формирования цирротической стадии?
2. Какие синдромы и/или нозологические формы системного аутоиммунного поражения по внепеченочным маркерам и НОСА Вами были диагностированы и в каком проценте случаев среди наблюдаемых пациентов хроническим гепатитом С?

