

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Санкт-Петербургского
государственного университета

С.В. Микушев

20 22 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Ганченко Романа Анатольевича «Частота выявления и клиническое значение аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации.

Несмотря на активное внедрение современных препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) для лечения хронического вирусного гепатита С (ХВГС), отличающихся хорошим профилем безопасности и эффективности, ведение пациентов с этой патологией в некоторых группах до сих пор вызывает дискуссии. К таким группам относятся и пациенты на поздней стадии заболевания с развившимся циррозом печени; и пациенты ранее получавшие терапию, но не ответившие на нее или ответившие неполностью, с развитием рецидива после ее окончания; пациенты, получающие лекарственные препараты в связи другими заболеваниями, которые могут взаимодействовать с компонентами схемы противовирусной терапии (ПВТ); а также пациенты с аутоиммунными осложнениями, характерными для хронического течения ХВГС и пациенты, которые не в состоянии из-за финансовых соображений

позволить себе полноценные схемы ПВТ. Изучению последних двух категорий и посвящена рецензируемая работа.

Роль вируса гепатита С в развитии различных аутоиммунных процессов доказана или активно обсуждается. По данным различных зарубежных исследований у 40-74% пациентов, инфицированных ВГС, развиваются иммунологические осложнения. Выявление типа и выраженности аутоиммунного заболевания у пациентов с ХВГС чрезвычайно важно для своевременного старта терапии системной патологии, предупреждающей развитие серьезных осложнений, а также для быстрого назначения ПВТ, например, при тромбоцитопенической пурпуре. Диагностика этих состояний у пациентов, подтверждение их взаимосвязи с персистенцией вируса гепатита С в России недостаточны. Да и назначение ПВТ в этой группе пациентов, зачастую, вызывает затруднения в связи с тяжестью пациентов, но часто из-за дороговизны предлагаемых импортных схем терапии.

Разработанный в Российской Федерации препарат нарлапревир (НРВ), ингибитор протеазы NS3 зарегистрирован в РФ в 2016 году для лечения 1 генотипа ХВГС как в сочетании с интерфероном, так и без него: интерферон (ИФН) - содержащая схема – НРВ/ритонавир (РТВ)+ пегилированный интерферон (ПИФН) в сочетании с РИБ; безинтерфероновая схема – НРВ/РТВ в сочетании с даклатасвиром (ДТВ) либо с софосбувиром (СОФ). С точки зрения некоторых российских исследователей ПИФН-содержащие режимы до сих пор можно считать актуальными в связи с экономичностью и относительно высокой эффективностью. Безинтерфероновые режимы при их высокой, достигающей 100% эффективности, безусловно, видятся актуальными, особенно, в виду перебоев с поставками импортных препаратов первой

линии, распространенных в РФ. Экономические аспекты назначения таких схем также вызывают оптимизм.

Изучению клинической значимости проявлений аутоиммунного синдрома при ХВГС и обоснованию оптимальной тактики терапии на основании результатов фармакоэкономического исследования и посвящена диссертация Р.А. Ганченко. Актуальность диссертации на основании всего вышесказанного не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования.

Особенно ценным представляется проведённый фармакоэкономический анализ схем комбинированной ПВТ, с включением отечественного препарата НРВ (ингибитор протеазы) в комбинации с ИФН и без него, с доказательством удовлетворительного профиля безопасности для пациентов вне зависимости от наличия выработки органонеспецифических и неорганоспецифических аутоантител (НОСА), а также экономической выгоды, очень важной для типичных пациентов дневного стационара.

Кроме того, в ходе проведенного анализа результатов, полученных при сравнении клинического течения ХГС в зависимости от наличия/отсутствия НОСА выделены дополнительные данные, подтверждающие более тяжелое течение заболевания у НОСА-положительных пациентов и возможность использования при их лечении препаратов ИФН.

Практическая значимость исследования заключается в обосновании назначения схем противовирусной терапии, включающих отечественный ингибитор протеазы NS3, нарлапревир пациентам, страдающим хроническим вирусным С. Показана одинаковая эффективность и

безопасность этих схем как в группе пациентов без аутоиммунных осложнений, так и при их наличии.

Полученные результаты позволили усовершенствовать подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ХВГС.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных диссертации заключается в формулировке темы исследования, цели и задач, разработке дизайна исследования, клиническом обследовании и наблюдении пациентов, ретроспективном анализе историй болезни, поиске литературных источников для обзора литературы, составлении базы данных по результатам обследования пациентов, статистической обработке материала, обобщении полученных результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, их достоверность.

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, клинической базе кафедры – СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина».

Диссертационная работа основана на данных «углубленного» обследования 708 пациентов с клинико-лабораторными проявлениями хронического вирусного гепатита, обратившихся в Дневной стационар СПб ГБУЗ больницы Боткина по направлению участкового врача по месту жительства в период с 2015 по 2019 гг. В группу исследуемых включено 555 пациентов с ХГС, в том числе с циррозом печени (ЦП), в возрасте 19 – 79 лет, не получавших ранее этиотропную терапию. Больным проведено полноценное обследование, соответствующее предполагаемому диагнозу.

Для оценки эффективности различных тактик терапии ХВГС в схемах с препаратом НРВ использовался метод фармакоэкономического

анализа – «затраты-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). В качестве критерия оценки экономической эффективности лекарственной терапии была принята стоимость одного излеченного пациента, рассчитанная по формуле: стоимость одного излеченного пациента = стоимость курса ПВТ / эффективность режима ПВТ. При этом стоимость лекарственных препаратов рассчитывали, исходя из цен заключенных контрактов, размещенных на едином портале государственных закупок на 2020 год. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью современных методик.

Работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне, с использованием большого клинического материала. Методы исследования адекватны поставленным задачам. Достаточный объем проведенных исследований, и полноценная статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Внедрение и апробация результатов исследования.

Основные положения работы представлены 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.).

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 4 в журналах (3 – Scopus), входящих в перечень рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты научной работы внедрены в практическую работу врачей инфекционистов СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17» и 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.

Оценка содержания 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. В выводах и практических рекомендациях, сделанных автором, отражены основные результаты диссертационной работы. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Диссертация написана литературным языком, стиль изложения доказательный.

К недостаткам работы следует отнести отсутствию информации об углубленном обследовании пациентов с выявленными аутоантителами (в т.ч. ANA, которые разделяются на большое количество субтипов, характерных для различных аутоиммунных патологий) с формулировкой

окончательного диагноза аутоиммунного заболевания; отсутствие подробной информации о побочных эффектах интерферон-содержащих схем ПВТ и их сравнение с безинтерфероновыми схемами; отсутствие данных по дальнейшему наблюдению пациентов с НОСА после окончания ПВТ.

Однако, эти замечания - скорее рекомендации для продолжения научного исследования, и в целом несколько не снижает общую положительную оценку представленной Ганченко Романом Анатольевичем диссертационной работы.

При прочтении работы возникли вопросы, подлежащие обсуждению:

1. Как осуществлялось включение в исследование, учитывая, что за 2015 – 2019 гг в диссертационную работу вошли данные только 708 пациентов?

2. Какое количество пациентов с выявленными аутоиммунными маркерами прошли углубленное исследование на предмет подтверждения диагноза аутоиммунного заболевания, какие диагнозы были сформулированы, скольким из них начата специфическая терапия?

3. Учитывая, что терапия интерферон-содержащими схемами сопряжена с огромным количеством побочных эффектов и практически не используется в мире, считаете ли Вы целесообразным ее использование, учитывая незначительную перестройку печени (F0-F2) в исследованной Вами группе пациентов?

Заключение

Диссертация Ганченко Романа Анатольевича «Частота выявления и клиническое значение аутоиммунного синдрома при хроническом гепатите С», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Эсауленко Е.В., содержащая новое решение актуальной

научной задачи – оценки и разработки клинико-диагностических подходов и лечения хронического вирусного гепатита С, осложненного аутоиммунной патологией, имеющей существенное значение для инфекционных болезней, полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ганченко Р.А., заслуживает присуждения ему степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии (протокол № 10 от 01 июня 2022 г.).

Отзыв подготовлен кандидатом медицинских наук (3.1.22 – инфекционные болезни) Соколовой Ольгой Игоревной.

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой
инфекционных болезней,
эпидемиологии и
дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»



Яковлев Алексей Авенирович

*Штамп отдела кадров
Подпись руки (степень, звание, ФИО) заверяю*

