

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Горячевой Ларисы Георгиевны о работе Дземовой Александры Андреевны на тему
«Клинико-лабораторная характеристика течения и исходов
хронического вирусного гепатита С с учётом этиотропной терапии»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность исследования. Хронический гепатит С (ХГС) – это медленная инфекция, которая клинически может не проявляться в течение нескольких десятилетий. Однако, несмотря на столь скудную симптоматику, в 25-35% случаев она заканчивается крайне неблагоприятно – формированием цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), быстро приводящих к летальному исходу. Появление высокоэффективной противовирусной терапии (ПВТ) с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) существенно изменяет данную ситуацию и позволяет подойти к решению проблемы HCV-инфекции. В 2016г. ВОЗ была одобрена программа по элиминации вирусных гепатитов, и в частности, вирусного гепатита С к 2030г. [WHO, 2016]. Эффективность этой этиотропной терапии неоспорима. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигается в 96-100% случаев, а частота серьезных нежелательных явлений минимальна [Carrat F. et al., 2019; Butt AA. et al., 2021]. Однако, о полной элиминации вируса гепатита С говорить еще рано. Научные исследования, проводимые во многих странах, по долгосрочному наблюдению за пациентами после успешной ПВТ показали, что риск прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития ГЦК остается и после эрадикации вируса [Ogasawara N et.al., 2019; Kanwal F. et. al., 2020; Yang YQ. Et al., 2022; Жданов К.В. и др., 2018;]. Определение предикторов рисков развития неблагоприятных исходов заболевания, разработка критериев выздоровления от HCV-инфекции после ПВТ и снижение бремени ХГС требует дальнейших исследований [El-Sherif O. et.al., 2018; Negro, F. 2021]. Всё вышеизложенное послужило основанием для выполнения данного исследования, актуальность и своевременность которого бесспорна.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационного исследования А. А. Дземовой являлась оценка исходов ХГС у пациентов, получивших этиотропную терапию на разных стадиях заболевания, для оптимизации выбора схемы ПВТ и обоснования стратификации рисков развития ГЦК и декомпенсации функции печени после успешной ПВТ.

Задачи диссертационного исследования сформулированы четко, конкретно, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Дземова А.А. впервые представила не только исходы ХГС после успешно проведенной ПВТ в зависимости от стадии заболевания на старте терапии, но и предикторы повышенного риска декомпенсации функции печени и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени. Автором впервые определена встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО, и обоснована необходимость выявления пациентов, относящихся к категории сложных для лечения препаратами прямого противовирусного действия, с целью повышения их эффективности.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику. Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в том, что они существенно расширяют представления об УВО и его влиянии на течение ХГС. Результаты исследования подтверждают, что, несмотря на достижение УВО, возможен и неблагоприятный исход ХГС. В ходе исследования были получены данные о частоте прогрессирования фиброза, декомпенсации цирроза печени, развития ГЦК и вторичной скрытой HCV-инфекции у успешно пролеченных пациентов, а также установлены предикторы повышенного риска их развития. Для практического здравоохранения предложено использование простых расчётных индексов оценки стадии фиброза печени у больных после курса ПВТ, позволяющее оптимизировать и упростить мониторинг за этими пациентами. При выявлении пациентов с высоким риском развития рецидива представлены рекомендации по выбору оптимальных схем терапии.

Общая характеристика структуры и содержания диссертации. Диссертационное исследование А.А. Дземовой оформлено в традиционном стиле, изложено на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», а также 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 202 литературных источников; из них 30 отечественных и 172 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 18 рисунками и 2 клиническими примерами.

Обзор литературы. Данная глава представляет особый интерес, поскольку в ней очень подробно представлены данные о естественном течении хронической HCV-инфекции. Она включает 7 подглав, касающихся

современных представлений о фиброзе печени и методах его оценки, факторах, ассоциированных с более быстрым прогрессированием заболевания печени при естественном течении ХГС и его исходах после завершения этиотропной терапии. В обзоре представлен анализ эффективности использования различных схем противовирусных препаратов, а также выявленные другими исследователями клинические и лабораторные предикторы высокого риска развития неблагоприятных исходов болезни после завершения терапии. Обзор содержит новые данные о возможности течения скрытой HCV-инфекции, ее роли в развитии тяжелых печеночных и внепеченочных осложнений, а также методах диагностики скрытой HCV-инфекции. Автором проведен глубокий анализ современной отечественной и зарубежной литературы по исследуемой теме, который отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных, что подтверждает актуальность темы исследования. Существенные изменения эпидемической ситуации в отношении ХГС, новые данные в оценке УВО после проведенной этиотропной терапии требуют совершенствования организационно-методологических подходов в ведении этой категории больных.

Глава 2 «Материалы и методы исследований». В исследование включено 206 больных ХГС в возрасте от 18 до 86 лет (медиана 55), получивших различные схемы ПВТ в соответствии с актуальными рекомендациями на момент лечения по региональным/федеральным квотам. Обследование всех пациентов включало клинико-эпидемиологический анамнез, осмотр, рутинные лабораторные клинические и биохимические методы, а также современные молекулярно-биологические (ПЦР-диагностику) и инструментальные (УЗИ, органов брюшной полости, щитовидной железы, эластографию, ФГДС) методы исследования. Для решения основных задач была выделена группа из 183 пациентов с достигнутым УВО, динамическое наблюдение и обследование которых проводилось в течении 100 (50-174) недель после завершения терапии. В дальнейшем эти пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени выраженности фиброза печени. Объем набранных больных – достаточный. Клинико-лабораторные показатели пациентов оценивались на старте терапии, в точке УВО и в конечной точке наблюдения. В работе были использованы как рутинные лабораторные методы, простые расчетные индексы (FIB4, APRI, MELD), так и современные иммунологические, молекулярно-биологические, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования: выявление РНК HCV в лейкоцитах и моноклеарах

для диагностики скрытой HCV-инфекции, тестирование на мутации резистентности к ПППД. Исследования проводились с использованием современного отечественного и зарубежного оборудования и высокочувствительных тест-систем (тест-системы ЗАО «Вектор Бест» Россия, «АмплиСенс HCV-монитор-FRT» ЦНИИЭ, Россия, биохимический анализатор Arhitect c8000, «Abbot Laboratories» США; генетический анализатор ABI Prism 3500 «Applied Biosystems» и другие). Стадии фиброза печени определялись методом эластометрии на аппарате «FibroScan».

В главе подробно описаны методы статистической обработки результатов исследования, которые проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64), непараметрических методов статистики (U-критерия Манна-Уитни, критериев Фишера, Вилкоксона и χ^2), а также двухстороннего рангового корреляционного анализа Спирмена. Для количественной оценки связи между исходами и факторами риска диссертантом рассчитаны отношения шансов (ОШ). Для проверки прогностической точности разработанной оценочной шкалы прогнозирования неблагоприятных исходов ХГС использовался ROC-анализ.

Главы 3, 4 собственных данных исследования. В главе 3 представлена клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов, достигших УВО, на старте терапии, после ее завершения и в процессе наблюдения. Длительность болезни пациентов, включенных в исследование, в 70% случаев была более 10 лет. Несмотря на слабовыраженную клиническую картину гепатита, отмечалась высокая распространенность коморбидности (92%), а у половины из них регистрировались продвинутое стадии фиброза/цирроза печени. Анализ полученных результатов, в том числе и оценка стадий фиброза по шкалам FIF4, APRI и данным эластографии в 2-х группах больных (с минимальными проявлениями фиброза и продвинутым фиброзом/циррозом на старте терапии), показал возможность как регресса фиброза (в 35%), так и его прогрессирования (в 20%) после достижения УВО. Регресс фиброза наблюдался чаще у лиц более молодого возраста, с отсутствием избыточной массы тела, стеатоза и низкой степенью фиброза на старте ПВТ, а прогрессирование ХГС до цирроза - только у пациентов с выраженным фиброзом. Также автором показано, что в 30% случаев у пациентов с циррозом после достижения УВО возможна отрицательная динамика в виде декомпенсации цирроза и развития ГЦК. В ходе исследования были получены убедительные данные, что индекс MELD и результат эластографии на старте ПВТ, а также индекс FIB4 в точке УВО могут быть

использованы для оценки риска развития неблагоприятных исходов ХГС. Диссертантом установлены оптимальные значения этих показателей, а также частота вторичной скрытой HCV-инфекции после успешной ПВТ с использованиемПППД, которая составила 5,5%.

В главе 4 представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с рецидивом HCV- инфекции после достижения УВО, который развился на 4-12 неделе у 23 пациентов. Различий по полу, возрасту, по степени фиброза, индексам FIB4, APRI, плотности печени, показателям АлТ, АсТ, ЩФ, тромбоцитам в группе пациентов, сохраняющих УВО и развивших рецидив, не выявлено. Автор убедительно доказал, что рецидив HCV-инфекции после терапии с использованиемПППД связан с мутациями резистентности, ИМТ $\geq$ 25, наличием СД 2 типа. Из 15 пациентов с рецидивом, обследованных на наличие мутаций резистентности, RAS выявлены в 60% (n=9) случаях. Чаще всего встречались RAS к ингибиторам NS5A (у восьми пациентов).

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. Итогом диссертационного исследования явилась заявка на получение патента на изобретение «Способ прогнозирования повышенного риска декомпенсации цирроза печени и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС после достижения УВО» 22.07.2022г, регистрационный №2022120470.

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

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Работа А.А. Дземовой выполнена на достаточном количестве материала: обследовано 206 пациентов с ХГС, получивших курс ПВТ, из них основную группу составили 183 больных, наблюдавшихся после завершения лечения на протяжении 100-174 недель. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика ХГС и все результаты исследования получены на основе использования современных лабораторных методов исследования и высокочувствительных тест-систем. Проведенный статистический анализ выявил значимые лабораторные различия в группах

пациентов, отличающихся по стадии фиброза на старте терапии. Автором научно обосновано использование в схемах терапии у пациентов с предикторами высокого риска неблагоприятных исходов пангенотипных препаратов с высоким барьером резистентности, а у пациентов с отсутствием неблагоприятных предикторов и низкой степенью фиброза допустимо использование более дешёвых генотип специфических схем, включающих препараты с более низким барьером резистентности.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64), непараметрических методов статистики, двухстороннего рангового корреляционного анализа Спирмена, расчета отношения шансов (ОШ), а также ROC-анализа в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики.

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.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы.

Основные положения диссертации внедрены в практическую работу ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (197101, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д.16, <http://lenoblspid.ru/>, lenoblspid@lenoblspid.ru), в педагогический процесс кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, <http://gpmu.org/>, spb@gpmu.org) и доложены на научно-практических конференциях и симпозиумах с международным участием (Санкт-Петербург, 2020 г. 2021г, 2022г., Сочи, 2020г.), на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням им. Акад. В.И. Покровского (Москва, 2021г.); на II Всероссийском конгрессе клинической медицины им.С.С. Зимницкого (Казань, 2021 год) и на 31й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Южная Корея, г. Сеул, 2022 год).

По результатам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень

рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций.

Личное участие автора в проведении исследования. А.А. Дземовой самостоятельно проведен подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме.

Диссертант самостоятельно проводила клиническое обследование и наблюдение пациентов, ретроспективный анализ историй болезней, амбулаторных карт пациентов и формировала группы исследования. Ею создана клинико-лабораторная электронная база больных, выполнена статистическая и графическая обработка и анализ результатов, написана и оформлена в полном объеме диссертационная работа.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе ознакомления с данной работой возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответ.

1. Как часто у ваших пациентов регистрировались экстрапеченочные проявления HCV-инфекции, не было ли этих проявлений у больных со скрытой HCV-инфекции?
2. У вас было несколько больных, инфицированных от матерей (перинатально) с длительностью болезни более 20 лет, какая стадия фиброза у них регистрировалась?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не умоляют достоинства работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Дземовой Александры Андреевны «Клинико-лабораторная характеристика течения и исходов хронического вирусного гепатита С с учетом этиотропной терапии», выполненная в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Эсауленко Елены Владимировны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальных задач оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами с ХГС после ПВТ и персонифицированного подхода выбора схемы терапии ХГС, что имеет важное значение для инфектологии.

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

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России



Горячева Лариса Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук Горячевой Ларисы Георгиевны заверяю



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

197022, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9

Тел.: (812) 234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru

Дата «01» 02 2023г.