

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

С появлением высокоэффективных безопасных схем лечения хронического гепатита С (ХГС) значительно увеличился охват терапией, появилась возможность лечить пациентов, которым ранее терапия с использованием интерферонов была противопоказана. Но на сегодняшний день в Российской Федерации охват терапией остаётся недостаточным для прекращения распространения инфекции вируса гепатита С. ХГС по-прежнему остаётся социально-значимым заболеванием.

Несмотря на то, что эффективность современной противовирусной терапии приближается к 100%, у небольшой части пациентов она оказывается неэффективной. Поэтому анализ случаев рецидива полезен для оптимизации выбора схемы в будущем.

Целью терапии ХГС является достижение устойчивого вирусологического (УВО), который ассоциируется со снижением риска развития печёночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными больными и больными с неудачей лечения, независимо от схемы противовирусной терапии (ПВТ). УВО является косвенным маркёром эрадикации вируса из организма. Но в ходе длительного наблюдения за пациентами после терапии стало понятным, что существует остаточные риски прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) даже после достижения УВО. Стратификация таких рисков полезна для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами после ПВТ с акцентом на группы высокого риска.

В контексте возможности снятия диагноза у пациентов, достигших УВО и их безопасности в эпидемиологическом отношении как источников инфекции актуальным становится вопрос о встречаемости скрытой инфекции вируса гепатита С у пролеченных пациентов.

Автор диссертационной работы оценила исходы ХГС у пациентов, получивших этиотропную терапию на разных стадиях заболевания, предложила предикторы повышенного риска неблагоприятных исходов ХГС после успешной этиотропной терапии, уточнила пороговые значения FIB4 и APRI для определения выраженного фиброза и цирроза печени после терапии

у пациентов с нормальными показателями Алт и Аст. В работе также дана клинико- лабораторная характеристика рецидива HCV-инфекции после терапии препаратами прямого противовирусного действия с учётом мутаций резистентности, определена встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции.

Вышесказанное позволяет судить об актуальности работы Дземовой А.А., в которой рассмотрены такие клинически-значимые проблемы ХГС, как остаточный риск прогрессирования заболевания печени после успешной терапии, встречаемость и значимость скрытой инфекции вируса гепатита С и причины неэффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД).

Диссертационное исследование выполнено на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Эсауленко Елены Владимировны. Сбор материала для исследования проводился в Санкт-Петербургском Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина».

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 9 таблицами, 18 рисунками и двумя клиническими примерами. Традиционно состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 источника: 30 отечественных и 172 зарубежных авторов.

Название работы отражает суть диссертационного исследования. Во введении обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, которые соответствуют содержанию работы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и отображают научную ценность работы.

Первая глава посвящена обзору литературы и состоит из четырёх разделов с анализом отечественной и зарубежной литературы, отражающим представления о естественном течении ХГС, о возможных исходах ХГС после противовирусной терапии, о скрытой HCV-инфекции и о причинах неудач современной ПВТ. Представленные сведения в достаточной степени

отражают состояние проблем и неоднозначность некоторых опубликованных данных, что подтверждает актуальность освещённых в диссертации вопросов.

В главе «Материалы и методы исследования» дана клинико-лабораторная характеристика пациентов, включённых в исследование. Выборка достаточная и репрезентативная. Было обследовано 206 пациентов с ХГС в возрасте от 18 до 86 лет с различными степенями фиброза. Для оценки исходов ХГС после успешной ПВТ выделена когорта из 183 пациентов, которые после этиотропной терапии достигли УВО. Динамика результатов обследования оценивалась в трёх временных точках: на старте терапии, в точке УВО и в точке последнего визита. Медиана времени от окончания терапии до последнего визита составила 100 недель. В последней точке наблюдения 109 из 183 пациентов было выполнено тестирование на скрытую HCV-инфекцию. Для характеристики рецидива ХГС после терапииПППД сформирована группа из 23 пациентов, которые развили рецидив после ПВТ с использованиемПППД. У 15 из них выполнено тестирование на мутации резистентности кПППД. Автором выбраны адекватно и подробно описаны методы исследования пациентов: клинические, лабораторные, инструментальные. Для всех пациентов автор рассчитала индексы FIB4, APRI и индекс коморбидности Чарлсона. Статистические методы, применённые в работе, являются современными и адекватными поставленным задачам. Используются методы описательной, сравнительной непараметрической статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

В 3 и 4 главах представлены результаты собственных исследований.

Третья глава посвящена результатам наблюдения за пациентами после успешной ПВТ. Дана подробная характеристика пациентам, получающим противовирусную терапию в современных условиях на основании анализа данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациентов на старте терапии. Далее автор проводит подробный анализ динамики клинико-лабораторных показателей и плотности печени по данным эластометрии у пациентов в трёх временных точках наблюдения, при этом оценивает частоту регресса и прогрессирования фиброза. Для выявления возможных факторов риска прогрессирования фиброза автором проведена сравнительная характеристика пациентов с прогрессированием фиброза и пациентов с регрессом степени фиброза.

При оценке динамики расчётных индексов FIB4 и APRI Дземова А.А. выявила, что прогностическая точность их в отношении выявления выраженного фиброза и цирроза после лечения значительно снижается ввиду преимущественно нормальных значений АЛТ и АСТ после терапии. С помощью ROC-анализа выявлены более оптимальные пороговые значения индексов.

Оценивая исходы ХГС после терапии, автор выделила группу пациентов с циррозом печени. В 30% случаев к концу наблюдения, несмотря на достигнутый УВО, в этой группе зафиксированы значимые неблагоприятные исходы заболевания печени, такие как развитие ГЦК, декомпенсация цирроза печени с развитием асцита, кровотечением из ВРВП, тромбозом воротной вены. Выявлены возможные предикторы неблагоприятных исходов и разработана шкала, основанная на исходном уровне плотности печени ≥ 30 кПа, индексе MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB4 $\geq 3,25$ в точке УВО, прогнозирующая повышенный риск декомпенсации функции печени и развитие ГЦК при сумме баллов по всем показателям не менее двух.

В конце главы автор приводит сведения по выявленной частоте скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО, даёт характеристику пациентам со скрытой инфекцией.

В 4 главе представлены результаты наблюдения за пациентами, развившими рецидив после терапии препаратами прямого действия. Дана клиничко-лабораторная характеристика пациентов на старте терапии и в точке рецидива. Проведена сравнительная характеристика групп пациентов, достигших УВО и развивших рецидив, представлены результаты анализа на мутации резистентности вируса гепатита С к препаратамПППД.

В работе описано два клинических случая неудачной терапии хронического вирусного гепатита С с использованиемПППД.

В «Заключении» суммированы, обобщены и проанализированы полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации отражают наиболее важные результаты работы и соответствуют поставленной цели и задачам.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат А.А. Дземовой полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет, однако при её рецензировании возникли следующие вопросы:

1. Как вы думаете, имеет ли практическое значение исследование на мутации резистентности?
2. Как по данным литературы оценивается встречаемость скрытой инфекции вируса гепатита С?
3. Какие сопутствующие заболевания по вашему мнению в наибольшей степени влияют на прогрессирование фиброза после терапии?

Научная новизна исследования и научных результатов

Автором впервые описаны исходы ХГС после успешной терапии у пациентов российской популяции в зависимости от стадии заболевания на старте ПВТ, что позволило научно обосновать поиск предикторов прогрессирования фиброза, повышенного риска декомпенсации функции печени и развития ГЦК у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени после достижения УВО. Для использования в клинической практике автором предложена шкала для оценки риска декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени после ПВТ, основанная на исходном уровне плотности печени ≥ 30 кПа, индексе MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB4 $\geq 3,25$ в точке УВО.

В работе Дземовой А.А. освещены способы улучшения прогностической чувствительности индексов FIB4 и APRI для оценки фиброза печени после успешной противовирусной терапии.

Впервые определена встречаемость вторичной скрытой инфекции вируса гепатита С у пациентов, достигших УВО в российской популяции. Размер выборки не позволил доказать значимость скрытой инфекции в прогрессировании заболевания печени, но обоснована необходимость дальнейших исследований в вопросе скрытой инфекции.

В ходе анализа случаев рецидива после терапии с использованиемПППД впервые обосновано выявление пациентов, относящихся к категории сложных для лечения при использованииПППД для улучшения эффективности терапии и предложены рекомендации по выбору оптимальной схемы терапии на основании персонифицированного подхода с учётом коморбидной патологии.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

В работе определена встречаемость случаев регресса и прогрессирования фиброза печени, частота неблагоприятных исходов ХГС (декомпенсации цирроза, развития ГЦК), встречаемость вторичной скрытой инфекции вируса гепатита С у пациентов с ХГС, достигших УВО. Рассмотрены возможные причины отрицательной динамики заболевания печени после достижения УВО. Для практического здравоохранения автором разработана шкала с достаточной чувствительностью и специфичностью, которая позволяет прогнозировать низкий или высокий риск декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов после противовирусной терапии, что может помочь оптимизировать и упростить мониторинг за пациентами с

циррозом печени после терапии с акцентом внимания на группе высокого риска.

Использование индексов FIB4 и APRI для определения фиброза печени после успешной терапии может снизить необходимость в дорогостоящем исследовании с помощью аппарата FibroScan. Поэтому автором предложены более оптимальные пороговые значения расчётных индексов FIB4 и APRI для определения выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов после терапии с нормальными значениями Алт и Аст, что может позволить упростить мониторинг за фиброзом печени после терапии.

В условиях применения современной высокоэффективной терапии ХГСППД определена группа пациентов с риском развития рецидива и даны рекомендации по выбору схемы терапии таким пациентам.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты научных исследований автора по теме диссертации опубликованы в 6 печатных работах (из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК).

Материалы диссертации доложены на конференции «Избранные вопросы хронических вирусных инфекций в клинической практике» (г. Санкт-Петербург, 2020 год); на VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (г. Сочи, 2020 год, онлайн формат); на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского "Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы" (г. Москва, 2021 год); на II Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (г. Казань, 2021 год); на 8-м Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2021 год); на 31й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Южная Корея, г. Сеул, 2022 год); на 9-й Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2022 год).

Подана 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.

Основные положения и результаты исследования 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), а также 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).

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Дземовой Александры Андреевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика течения и исходов хронического вирусного гепатита С с учётом 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 завершённой 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.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а сама автор, Дземова Александра Андреевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, член
корреспондент РАН, профессор,
заведующий лабораторией вирусных
гепатитов ФГБНУ НИИВС им. И.И.
Мечникова



Михайлов Михаил Иванович

Подпись доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора
Михайлова Михаила Ивановича заверяю
Директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И.
Мечникова, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук.




Свитич О.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Федерального агентства научных организаций России (ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова)
105064, Российская Федерация, г. Москва Малый Казенный переулок, д.5а
Тел. +7 (495) 917-49-00, e-mail: mech.inst@mail.ru

Дата « 19 » 01 2023г.