

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного врача ГКУЗ Ленинградской области "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», профессора кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Ковеленова Алексея Юрьевича о работе Саранской Яны Евгеньевны на тему «Восстановительный период у пациентов с хроническим гепатитом С после курса этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22 –Инфекционные болезни

Актуальность исследования

Официальная статистика отмечает ежегодное сохранение количества вновь выявленных пациентов с диагнозом хронический гепатит С, несмотря на снижение кумулятивного числа больных, что позволяет отнести данное заболевание к социально обусловленным инфекциям, наравне с ВИЧ и туберкулезом. Хроническая HCV-инфекция – острейшая проблема для здравоохранения всего мирового сообщества, в том числе и для Российской Федерации. Актуальность исследования подтверждается утвержденным распоряжением Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.», приказом Министерства здравоохранения РФ от 27 февраля 2023 г. № 70н "Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с гепатитом С в условиях дневного стационара и стационарных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями, оплата которой осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования". Резюмируя вышеизложенное можно отметить, что в настоящее время решены вопросы диагностики, назначения этиотропных схем терапии, но остаются нерешенными проблемы лекарственного обеспечения за счет

средств ОМС, морфологических изменений в органе-мишени сохраняющихся после курса противовирусной терапии.

Автор диссертационной работы изучила тенденции показателей здоровья, динамику качества жизни в восстановительном периоде у пациентов с хроническим гепатитом С при достижении устойчивого вирусологического ответа с использованием в качестве этиотропной терапии препаратов прямого противовирусного действия (дасабувир и омбитасвир + паритапревир/ритонавир (ДСВ; ОБМ + ПВТ/р) и глекапривир + пибрентасвир (ГЛЕ + ПИБ)); выполнила оценку нутриентного профиля больных, спектра коморбидной патологии; определила предикторы, благоприятно влияющие на динамику фиброза печени; произвела оценку рентабельности применяемых схем терапии. Вышесказанное позволяет судить об актуальности исследования Саранской Я.Е.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора Киселевой Любови Михайловны. Сбор материала проводился на клинической базе кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней в ООО «МЦ «Академия».

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование представлено на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрировано 20 таблицами и 47 рисунками, а также включает 10 приложений. Работа традиционно включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, сокращения и список литературы, состоящий из 307 источников из которых 215 отечественных и 92 иностранных автора.

Название работы отражает суть диссертационного исследования. Введение обосновывает актуальность выбранной темы, автором четко сформулированы цель и задачи исследования, соответствующие содержанию работы. Положения,

выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и отображают научную и практическую ценность работы.

Первая глава посвящена обзору литературы и состоит из 5 подразделов с анализом отечественных и зарубежных публикаций, отражающих представления о естественном течении хронического гепатита С, динамике фиброза печени, роли витаминно-минеральных комплексов влияющих на структуру органа, различных подходах к противовирусной терапии, фармакоэкономических аспектах, дана оценка социально-экологическим особенностям Ульяновской области и возможным взаимосвязям с распространенностью хронической HCV-инфекции в регионе. Представленные сведения в достаточной степени отражают дискуссионность проблематики и неоднозначность публикаций, что подтверждает актуальность сформулированных задач в диссертационном исследовании.

Во второй главе «Материалы и методы исследований» подробно представлен дизайн диссертационной работы. Под наблюдением автора находилось 326 пациентов от 18 лет с диагнозом хронической HCV-инфекции с различными генотипами, стадиями фиброза печени (при этом преобладали продвинутые стадии заболевания- F3 и F4 по шкале METAVIR). Пролеченные больные получали 2 схемы этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия - ДСВ; ОБМ + ПВТ/р и ГЛЕ + ПИБ. Автором подробно описан нутриентный профиль обследуемых, динамика фиброза печени, методики анкетирования при использовании стандартизированного многофакторного метода исследования личности, методики определения качества жизни, разработанной ВОЗ. Кроме того, произведено обследование практически здоровых лиц на антительный скрининг и антигенемию к вирусным гемоконтактным инфекциям, выполнена оценка блеббинга, анкетирование с использованием опросника Р.В. Петрова и И.В. Орадовской на выявление иммунологической недостаточности. Построена Марковская модель для расчета фармако- и клинико-экономической эффективности препаратов прямого противовирусного действия. Количество пациентов в рамках исследования достаточное, чтобы судить о достоверности полученных данных. Статистические методы, примененные в работе, являются современными и адекватными поставленным задачам. Используются методы описательной,

сравнительной непараметрической статистики (критерий Стьюдента, χ -квадрат МакНемора, U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона, ϕ -критерий углового преобразования Фишера через функцию $\arcsin$, дисперсионный анализ Фишера, отношение шансов), в связи с чем достоверность результатов, полученных автором, не вызывает сомнений.

В главах 3, 4, 5 представлены результаты собственных исследований.

В третьей главе обращено внимание на взаимосвязь неблагоприятного экологического фона региона с развитием иммуносупрессии на популяционном уровне (повышенные показатели блеббинга, преобладание синдромов иммунологической недостаточности при проведении анкетирования, повышенные показатели по распространенности гемоконтактных условно-патогенных инфекций, неподлежащих учету, а также ВИЧ-инфекции и гепатиту В и С). Доказан рост числа сопутствующих заболеваний, индекса массы тела в зависимости от стадии фиброза.

В четвертой главе представлены результаты лабораторных тестов пациентов и их положительная динамика независимо от стадии фиброза печени и применяемой схемы противовирусной терапии (снижение биохимической активности процесса, рост протромбина, нормализация метаболических процессов (снижение уровня глюкозы и холестерина), в общем анализе крови зафиксировано увеличение уровня тромбоцитов). При этом соискатель обращает внимание на то, что при назначении схемы ДСВ; ОБМ + ПВТ/р диагностировано лучшее снижение показателей цитолиза (активности АЛТ в 5,48 раз и АСТ в 5,8 раз), активности ГГТП в 4,4 раза на 4-й стадии фиброза, чем при использовании ГЛЕ + ПИБ, а также в сравнении с 3-й стадией фиброза печени по шкале METAVIR независимо от схемы противовирусной терапии; в тоже время прирост уровня протромбина и числа тромбоцитов в 1,29 раза более значим на продвинутых стадиях фиброза при использовании ГЛЕ + ПИБ.

Пятая глава диссертационного исследования представляет наибольший интерес, так как в ней доказано положительное влияние на динамику фибротического процесса назначения витаминно-минеральных комплексов, содержащих жирорастворимые витамины, С и группу В, а также цинк, селен, железо у пациентов со стадиями фиброза F3 - F4 по шкале METAVIR по сравнению с начальными стадиями и группой контроля (χ^2 МакНемара 6,368 и 6,259 $p < 0,005$

соответственно), что свою очередь повышает 10 летнюю выживаемость пациентов на 46,4% (уменьшение баллов индекса Чарлсона с $5,0 \pm 2,1$ до $3,6 \pm 2,3$ балла). Полученные результаты доказывают повышение качества жизни пролеченных больных ($p < 0,005$). Произведенные расчеты по рентабельности используемых противовирусных препаратов доказывают актуальность назначения генотипзависимых схем терапии при начальных стадиях фиброза печени.

Особенностью заключения являлось своеобразие методического подхода к его разработке. Данная глава обобщает результаты исследования и дает их четкий анализ, тем самым обосновывая выводы и положения, выносимые диссертантом на защиту.

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

Личный вклад автора в разработку научной проблемы несомненен.

Автореферат Я.Е. Саранской соответствует содержанию диссертационного исследования.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет, но при его рецензировании возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Включались ли в исследование пациенты, злоупотребляющие алкоголем? Каким образом выяснялся алкогольный анамнез?

2. Каков пороговый уровень CD4-лимфоцитов у больных с ВИЧ-инфекцией, при котором возможно назначение противовирусной терапии ХГС? Использовалась ли нутриционная поддержка у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС и какова ее эффективность?

3. Корректно ли вносить в практические рекомендации применение препарата (витаминно-минеральный комплекс), который пациенту необходимо приобретать за собственный счет?

Научная новизна исследования и результатов диссертационной работы

Впервые акцентируется внимание на факторы, способствующие повышенной распространенности хронической HCV-инфекции в регионе с неблагоприятным социально-экологическим фоном, и преморбидный фон – широкое распространение на популяционном уровне доклинических форм иммуносупрессии и вирусов, вызывающих оппортунистические инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, Эпштейна–Барр-вирус, папилломавирус).

Произведен анализ факторов, благоприятно влияющих на состояние здоровья пациентов в восстановительном периоде при достижении устойчивого вирусологического ответа.

Показан характер нарушений пищевого статуса при хроническом гепатите С.

Установлены: тенденции обратной динамики фиброза печени, увеличение 10-летней выживаемости, нормализация нутриентного статуса после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия, повышение качества жизни пациентов с хроническим гепатитом С.

Проведенная впервые в регионе оценка экономической эффективности препаратов прямого противовирусного действия с использованием математического моделирования у пациентов с хронической HCV-инфекцией позволит с позиций рентабельности обосновать тактику наблюдения и лечения.

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

В работе доказано, что назначение в восстановительном периоде индивидуального варианта функционального питания в виде продуктов сипинга, витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамины А, Е, D, К, С, группу В, биоэлементы цинк, селен, железо, необходимо расценивать как патогенетическую терапию, благоприятно влияющую на динамику фиброза печени.

Констатация неблагоприятного экологического фона Ульяновской области приведет к повышенному вниманию к проблемам экологии региона, решение которых может благоприятно сказаться на уровне заболеваемости по гемоконтактным инфекциям.

Реализация и апробация результатов исследования.

Основные результаты научных исследований соискателя Саранской Я.Е. по теме диссертационного исследования опубликованы в 16 печатных работах, из которых 1 методическое пособие для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов; 9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России.

Материалы диссертации доложены на научных и научно-практических конференциях (Междисциплинарные вопросы терапии ВИЧ-инфицированных пациентов» Ульяновск, 2018 г.; VII Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Соматическая патология и репродуктивное здоровье» COVID-19: влияние на соматическое и репродуктивное здоровье населения. Реабилитация. Ульяновск, 2022 г.), курсах повышения квалификации врачей (2019, 2020, 2022 гг., Ульяновск), проведенных Ульяновским государственным университетом; днях специалиста – инфекциониста (2021 г., Ульяновск), педиатра (2022 г. Ульяновск); аспирантских чтениях (Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине», октябрь 2021 г., Самара); круглых столах (Ульяновск, 2021, 2022, 2023 гг.).

Основные положения диссертации внедрены в практическую работу ООО «МЦ «Академия+» (432000, Ульяновская область, город Ульяновск, ул. Бебеля д.7, тел.: 8 (8422) 27-05-05, e-mail: info@academy-med.ru), ГУЗ «Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного» (432055, Ульяновская область, город Ульяновск, ул. Врача Сурова, д.4, тел.: 8 (8422) 20-12-63, e-mail: gkbsaap@mz73.ru), учебный процесс кафедр терапевтического профиля Ульяновского государственного университета (432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42, тел.: 8 (8422) 41-20-88, e-mail: contact@ulsu.ru).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационное исследование Саранской Яны Евгеньевны «Восстановительный период у пациентов

с хроническим гепатитом С после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия», выполненное в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и образования Российской Федерации под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Киселевой Любови Михайловны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи по восстановлению состояния здоровья пациентов с хроническим гепатитом С после проведения терапии препаратами прямого противовирусного действия и элиминации вируса, 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 ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №841, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Саранская Яна Евгеньевна заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни

Официальный оппонент:

Главный врач Государственного казенного учреждения
здравоохранения Ленинградской области
«Центр по профилактике и борьбе по СПИД
и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук

 А.Ю. Ковеленов

Подпись А.Ю. Ковеленова заверяю
Начальник отдела кадров ГКУЗ ЛО Центр СПИД

Т.В.Черная

«18» 09 2023 г.



Адрес организации: 197101, Россия, Санкт-Петербург, улица Мира 16.
Телефон/факс: +7 (812) 456-08-60
Сайт организации: <https://lenoblspid.ru>
E-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru