

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Азовцевой Ольги Владимировны
на диссертационную работу Саранской Яны Евгеньевны
«Восстановительный период у пациентов с хроническим гепатитом С после курса
этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия»,
представленной к защите в диссертационный совет 21.2.050.02,
созданный при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни**

Актуальность темы исследования

В России хронический гепатит С входит в перечень социально значимых заболеваний наравне с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, манифестация заболевания на продвинутых стадиях (цирроз печени с частой декомпенсацией), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, 77,5% приходится на долю ХГС в общей структуре хронических гепатитов. Европейское региональное бюро ВОЗ в 2017 г. утвердило План действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами, согласно которому приняты следующие ориентиры в Европейском регионе к 2020 г.: у 50% всех лиц с хроническими вирусными гепатитами В, С и D и 75% лиц с циррозом печени или гепатоцеллюлярной карциномой должен быть уточнен диагноз; у 75% пациентов с хроническим гепатитом С, соответствующим критериям назначения лечения, должны пройти курс противовирусной терапии и не менее 90% из них должны полностью излечиться. Несмотря на наличие высокоэффективной противовирусной терапии, благодаря которой проблема достижения устойчивого вирусологического ответа решена, остается ряд нерешенных задач, связанные со стоимостью и доступностью препаратов прямого противовирусного действия, а также с восстановлением состояния здоровья излеченных.

В качестве **цели** исследования автор определил изучение показателей здоровья в восстановительном периоде после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия у больных с хроническим гепатитом С.

Задачи диссертационного исследования соответствуют его цели, сформулированы грамотно и четко.

Научная новизна исследования

Автором впервые проведена оценка экономически эффективных применяемых схем противовирусной терапии для лечения хронического гепатита С с использованием модели Маркова, представлены факторы, оказывающие благоприятное влияние на обратную динамику

фиброза печени в восстановительном периоде у пациентов, после достижения устойчивого вирусологического ответа, установлены факторы, способствующие распространению хронической HCV-инфекции в Ульяновской области.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Расширены представления о ведении пациентов после достижения устойчивого вирусологического ответа, при котором имеется возможность улучшения регенерации печеночной ткани, ассоциирующаяся с качеством жизни пациентов. В ходе исследования показан новый взгляд на нутриентный статус, оказывающий влияние на состояние здоровья и качество жизни наблюдаемых в восстановительном периоде после элиминации вируса гепатита С. Произведенный фармакоэкономический расчет, используемых схем терапии показывает их высокую экономическую эффективность.

Структура и содержания диссертации

Представленная диссертационная работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 177 страницах компьютерного текста на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками и 20 таблицами. Библиографический указатель содержит 307 источников литературы, из которых 215 отечественных и 92 иностранных.

Во введении автор убедительно показывает актуальность изучаемой темы, формулирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость. Название работы соответствует поставленной цели исследования. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

Первая глава диссертационной работы является обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных об изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно представлены характеристики состояния здоровья пациентов с хроническим гепатитом С, факторы, влияющие на динамику фибротического процесса печеночной ткани, роль витаминно-минеральных комплексов в гистологической структуре органа. Содержание обзора свидетельствует о хорошем знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается цитированием большого количества статей, опубликованных в течении 5-10 лет.

Во второй главе (Материалы и методы исследования) автором подробно описана общая характеристика пациентов (n=326), общий дизайн исследования, четко охарактеризованы критерии включений и исключения проводимого исследования. Подробно описаны клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Разнообразный арсенал используемых методов статистической обработки (критерий Стьюдента, χ -квадрат МакНемора, U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона, ϕ -критерий углового преобразования Фишера через функцию $\arcsin$, дисперсионный анализ Фишера, для количественной оценки связи между исходами и факторами риска применён расчет отношения шансов) не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов.

Работа выполнена с соблюдением требований национально стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ 52379-2005.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах.

В третьей главе автором показана особенность течения хронической HCV-инфекции, протекающей в условиях неблагоприятного экологического фона. Подробно представлены факторы, оказывающие влияние на распространение инфекции в регионе (наркомания, ВИЧ-инфекция, хроническая HBV-инфекция). Впервые проведена оценка окислительного стресса и синдромов иммунологической недостаточности на популяционном уровне и высказано предположение о возможном их влиянии на рост доли лиц с хроническим течением инфекционного процесса, а также выполнено определение серозитивности и антигенемии вирусов условно-патогенной группы, наличие которых вызывает иммуносупрессию, и может расцениваться как фактор в формировании мультиморбидности. Подробно представлен клинический профиль больного с хроническим гепатитом С: трудоспособный возраст (40-59 лет – 52,76%), наличие продвинутых стадий заболевания (41,08% по расчетным данным, 61,0% группа наблюдения), минимальная биохимическая активность процесса (57,6%), поздняя диагностика на ранних стадиях (постановка диагноза длительностью менее 5 лет, даже при наличии 4 стадии фиброза печени), высокий процент мультиморбидной патологии (92%), число сопутствующих заболеваний у пациента может варьировать от 1 до 19 в зависимости от стадии фиброза печени и индекса массы тела пациента.

В четвертой главе показана динамика лабораторных маркеров пациентов в зависимости от использованной схемы противовирусной терапии и стадии фиброза печени, у всех пациентов достигнуто снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, улучшение показателей метаболического обмена (уменьшение уровня глюкозы и холестерина), диагностирован прирост уровня тромбоцитов и протромбина, что особенно актуально для пациентов на стадии цирроза печени.

В пятой главе автором представлен анализ течения восстановительного периода у пациентов после достижения устойчивого вирусологического ответа. С высокой степенью доказательности представлено повышение качества жизни наблюдаемых при элиминации вируса гепатита С (снижаются показатели, характеризующие депрессивно-ипохондрическую составляющую). Дана оценка положительного действия противовирусной терапии на уровень витаминов и микроэлементов имеющих более низкие показатели до старта терапии. В то же

время, назначение витаминно-минеральных комплексов у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания (F3 - F4 по шкале METAVIR) приводит к лучшей регенерации печеночной ткани на 2 и более стадий по шкале METAVIR (χ^2 МакНемара 6,368 и 6,259 $p < 0,005$ соответственно). Автором подчеркивается не теряющее свою актуальность определение генотипа вируса и назначение генотипспецифичных схем терапии, обладающих более высокой клинической эффективностью у пациентов с начальными стадиями фиброза печени, без предшествующего курса противовирусной терапии в анамнезе.

Важно отметить, что материал изложен четко и последовательно, хорошо иллюстрирован, отдельные параграфы внутри глав завершаются лаконичными обобщениями.

В заключении автор подводит итог проделанной работе и обобщает все результаты исследования. При анализе полученных данных диссертант проводит их сравнительную оценку с публикациями других авторов, тем самым обосновывая выводы и положения, выносимые на защиту.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации, данные автором, актуальны и могут быть использованы в практической деятельности для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 1 методическое пособие для врачей, аспирантов, ординаторов и студентов; 9 статей в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленными на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Поясните, пожалуйста, почему у больных хроническим гепатитом С в Вашем исследовании так часто регистрировались коморбидные состояния?

2. На основании проведенного Вами исследования какие основные мероприятия Вы предлагаете по улучшению ведения пациентов с хроническим гепатитом С в восстановительном периоде после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия?

Заключение

Диссертационная работа Саранской Яны Евгеньевны «Восстановительный период у пациентов с хроническим гепатитом С после этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Киселевой Любови Михайловны, является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для инфектологии, в которой содержится новое решение актуальной задачи по восстановлению состояния здоровья пациентов, при достижении устойчивого вирусологического ответа.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости, представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Саранская Яна Евгеньевна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - инфекционные болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры микробиологии,
иммунологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Новгородский государственный
университет им. Ярослава Мудрого»
Д.м.н., доцент

Ольга Владимировна Азовцева

«28» 08 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Ольги Владимировны Азовцевой заверяю.

Проректор по научной работе Новгородского
государственного университета имени Ярослава
Мудрого
Д.т.н., доцент



А.Б. Ефременков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»
Адрес организации: 173003, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д.41
Тел.: 8 (8162) 62-72-44, e-mail: novsu@novsu.ru