

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу
Белого Петра Александровича «Хронический Гепатит С: Особенности
клинического течения при коморбидной патологии и фармакоэкономическая
оценка стратегии лечения», представленную в диссертационный совет
21.2.016.01 созданный на базе ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации к защите
на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным
специальностям

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.22. Инфекционные
болезни (медицинские науки)

Актуальность проблемы.

Актуальность исследования, проведенного Белым П.А. не вызывает сомнений, учитывая высокое бремя хронических вирусных гепатитов на систему здравоохранения во всем мире. На текущий момент вирусными гепатитами инфицировано более 300 млн. человек, среди них более 19 млн. приходится на популяцию европейских стран. В России, по некоторым оценкам, количество больных хроническим гепатитом С (ХГС) составляет от 1,5 до 3 млн. человек. Отсутствие своевременной фармакотерапии, заключающейся в современной противовирусной терапии (ПВТ), или ее неэффективность способны приводить к развитию печеночной недостаточности, вызванной циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

Стоит отметить, что в настоящее время во всем мире отмечается рост случаев ожирения среди населения, что детерминирует повышенный риск формирования сахарного диабета 2 типа (СД2). До настоящего времени в РФ объективно не известна доля больных ХГС с сопутствующими метаболическими нарушениями, включая СД 2 типа, а также доля среди них с тяжелым поражением печени. Вместе с тем известно, что метаболические нарушения в ряде случаев играют важную роль в развитии

неблагоприятных исходов ХГС, мультиплицируя риск прогрессирования как стеатоза, так и фиброза печени, а также могут негативно влиять на профиль эффективности ПВТ. Комплексное всестороннее изучение этой проблематики с учетом фармакоэкономики проведено в рамках данного диссертационного исследования.

Достоверность и новизна полученных результатов.

По данным, полученным Белым П.А., впервые в РФ проведено изучение спектра коморбидной патологии у больных ХГС с различными стадиями фиброза печени. Подтверждена высокая распространенность сопутствующей патологии с преобладанием мультиморбидности в группе больных ХГС с исходом в цирроз печени. Впервые проведена комплексная оценка наиболее клинически значимых метаболических нарушений у больных ХГС с различными стадиями фиброзных изменений в печени и сопоставление с выраженностью стеатоза печени. Проведен комплексный анализ тяжести течения хронического заболевания печени в группах больных ХГС с наличием и отсутствием коморбидной патологии. Благодаря проведенному ретроспективному анализу медицинской документации 5298 с HCV-инфекцией и СД, впервые в РФ была оценена распространенность сочетанной патологии, гепатита С и СД2, и определена ее доля в структуре тяжелого поражения печени. Кроме того, была выполнена комплексная оценка динамики стадии фиброза печени и степени стеатоза печени по данным транзистентной фиброэластографии, как до начала ПВТ, так и в отдаленном периоде после достижения УВО у больных ХГС, наблюдавшихся на протяжении длительного периода времени.

На основании проведенного исследования были разработаны две программы для ЭВМ, включая фармакоэкономический калькулятор, позволяющий по соотношению эффективности и стоимости лечения в

зависимости от актуальных на данный момент ценовых параметров терапии выбрать фармакоэкономически оправданные схемы лечения с возможностью наибольшего охвата ПВТ пациентов определенного профиля. Имплементация данного инструмента в клинической практике позволит оптимизировать и наиболее рационально распределять имеющиеся бюджетные средства, выделенные для лечения больных ХГС.

Практическая значимость работы.

В основных положениях диссертационной работы, определяющих ее практическую значимость, отражены следующие аспекты:

- Показана высокая распространенность сопутствующей патологии у пациентов с ХГС с преобладанием мультиморбидности
- Выявлены факторы, влияющие на прогрессию HCV-индуцированных хронических заболеваний печени: стеатоз печени, ожирение разной степени выраженности, СД2, употребление алкоголя с превышением безопасных доз
- Продемонстрировано, что истинную серопревалентность HCV среди больных СД2 можно выявить только при проведении тотального скрининга, направленного на выявление серологического маркера гепатита С, что необходимо учитывать при разработке региональных скрининговых программ
- Показано, что даже при значительном регрессе фиброза печени на фоне успешно проведенной ПВТ, регистрируется высокая распространенность и выраженность стеатоза печени у больных ХГС, преобладает при тяжелом поражении печени (F3-F4) доля лиц с сопутствующей жировой болезнью печени, что подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга фиброза и стеатоза печени с помощью транзиентной фиброэластографии спустя годы после достижения устойчивого вирусного ответа (УВО)

- Показано, что применение предиктивной модели оценки тяжести течения хронических заболеваний печени (ХЗП) у больных ХГС с учетом профиля пациента, ассоциированного с прогрессией ХЗП и фармакоэкономического калькулятора, позволяющего оценить стратегию лечения, является одним из важных компонентов мероприятий, направленных на снижение бремени гепатита С.

Структура и основное содержание диссертации.

Диссертация П.А. Белого построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований их анализа и обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Изложена на 281 странице текста, имеет 8 приложений, 44 таблицы, 14 рисунков. Список литературы содержит 401 работу отечественных и зарубежных источников.

В введении сформулирована актуальность, рабочая гипотеза, научная новизна и практическая значимость работы. Определены цели и задачи исследования.

Глава I представлена обзором научной литературы, состоящем из трех разделов, написанном на современном уровне, учитывая тенденции в области рассматриваемой проблематики. Обзор литературы построен логически, соответствует направлению вопроса и дает ясное представление о текущем состоянии проблемы в мире и РФ.

Глава II посвящена методологии настоящего диссертационного исследования. В ней подробно представлены дизайн различных этапов работы, дана характеристика применяемых современных диагностических методов исследования. Совокупный объем клинического материала достаточен для статистической оценки результатов.

Глава III представлена результатами исследования и полностью раскрывает поставленные задачи. В первом разделе главы 3 представлен анализ сопутствующей патологии у больных ХГС, в том числе в зависимости от стадии фиброза печени. Проанализированы особенности метаболического профиля пациентов в зависимости от стадии заболевания, а также тяжесть течения HCV-индуцированного поражения печени у больных с наличием и отсутствием коморбидности.

Во втором разделе 3 главы оценивалась распространенность хронической HCV-инфекции у пациентов с СД2 по данным четырех стационаров г. Москвы, а также доля среди них с тяжелым поражением печени.

В третьем разделе данной главы описываются результаты долгосрочного мониторинга фиброза и стеатоза печени у больных ХГС после достижения УВО на противовирусную терапию. Продемонстрирована роль клинически значимой коморбидности у данной группы пациентов, которая может способствовать дальнейшему прогрессированию хронического заболевания печени, даже в случае эффективной ПВТ.

Четвертый раздел представляет собой комплексный анализ распределения 10 исследуемых кандидатных генов у пациентов с ХГС и в различных контрольных группах, также выявлена связь с особенностями течения ХГС. В целом, ассоциативные связи выявлены со всеми исследуемыми SNP (однонуклеотидными полиморфизмами), за исключением двух – гена DARC и гена MERTK, показавших ранее свой вклад в прогрессировании фиброза печени у больных ХГС.

Пятый и шестой раздел 3 главы посвящены описанию двух медицинских технологий, разработанных в рамках диссертационной работы:

1. Предиктивной модели оценки риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С с учетом

генетического профиля пациента и коморбидной патологии, ассоциированной с прогрессией хронического заболевания печени;

2. Фармакоэкономического калькулятора, позволяющего проводить фармакоэкономически обоснованный выбор схемы терапии больных хроническим гепатитом С с учетом портрета пациента.

В седьмом разделе представлено обсуждение результатов исследования, где обобщены результаты работы с интерпретацией полученных данных и сопоставлением их с результатами ранее проведенных исследований.

Диссертационная работа завершается выводами, которые соответствуют цели и поставленным задачам, практическим рекомендациям, вытекающим из материалов исследования и заключением. Научно-исследовательская работа написана хорошим литературным языком. Для облегчения восприятия информации результаты исследования представлены в таблицах и графиках. Обсуждение результатов логично построено, отражая достижение поставленной цели. Замечаний к оформлению диссертации нет.

Содержание автореферата полностью отражает суть диссертационной работы и соответствует положениям, выносимым на защиту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук Белого Петра Александровича на тему «Хронический Гепатит С: Особенности клинического течения при коморбидной патологии и фармакоэкономическая оценка стратегии лечения» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, в которой на

основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное медико-социальное значение – оптимизация тактики ведения больных хроническим гепатитом С в зависимости от тяжести поражения печени с учетом коморбидной патологии и генетического профиля пациента, а также распределение бюджетных средств, выделенных на финансирование государственных программ по профилактике и лечению гепатита С, что имеет важное хозяйственное значение. По своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертация Белого Петра Александровича соответствует всем требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание учёной степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по научным специальностям 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор
Заведующий отделением гастроэнтерологии,
гепатологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии

Исаков Василий Андреевич



Подпись доктора медицинских наук, профессора Исакова В.А. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,

доктор медицинских наук, профессор

Тармаева Инна Юрьевна



«05»  2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14

Тел.: (495) 698-53-60, E-mail: mailbox@ion.ru

В диссертационный совет 21.2.016.01

на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

СВЕДЕНИЯ

Об официальном оппоненте по докторской диссертации Белого Петра Александровича на тему: «Хронический Гепатит С: Особенности клинического течения при коморбидной патологии и фармакоэкономическая оценка стратегии лечения» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки).


Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Исаков Василий Андреевич	Д.м.н., 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), профессор	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»)	Заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака и оптимизация методов диагностики визуализации: обзор литературы и заключение совета экспертов. // Исаков В.А. с соавт. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):16-23. 2. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. // Isakov, V.; Nikityuk, D. / Viruses 2022,14,790. 3. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом // Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Морозов С.В., Исаков

В.А.Терапевтический архив.
2022;94(8):973-97

4. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир // Исаков В.А. с соавт./ Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 41-48.

5. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных гепатитом 1 вируса, без цирроза печени // Исаков В.А. с соавт./ Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 50-56.

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку персональных данных:


Исаков Василий Андреевич
«13» июля 2024 г.

Подпись руки Исаков В.А.
ЗАВЕРЯЮ: ученый Исаков В.А.
секретарь _____ 20__ г.

