

## ОТЗЫВ

### ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Коблова Сергея Вячеславовича

«Противовирусная терапия хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема метформина»,

представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

**Актуальность темы диссертации** обусловлена широким распространением хронического гепатита С в мировой популяции. В настоящее время в мире около 71 млн человек инфицировано вирусом гепатита С, что составляет около 1% населения планеты, а общее число лиц с хроническим гепатитом С составляет в РФ примерно 2 млн человек. В связи с этим, особое значение предается поиску наиболее эффективных средств этиотропной терапии, а также механизмов устойчивости вируса к указанным препаратам и путям преодоления этой устойчивости.

В последние годы всё более пристальное внимание уделяется феномену стеатоза гепатоцитов, выявляемого у среднем у 55% пациентов с хроническим гепатитом С, при этом достоверно чаще стеатоз гепатоцитов выявляется при инфицировании генотипом 3 HCV-инфекции. Большим количеством исследований выявлена прямая зависимость между наличием стеатоза гепатоцитов и высоким уровнем фиброза печени. Так же существуют работы, выявившие значимую роль инсулинорезистентности как фактора, увеличивающего скорость фиброгенеза. Указанное обстоятельство объясняет факт снижения индекса инсулинорезистентности у лиц, достигших клиренса HCV. Однако до конца не выяснено, может ли предварительное

купирование инсулинорезистентности улучшать прогноз проводимой противовирусной терапии хронического гепатита С.

Одной из наиболее демонстративных моделей изучения взаимного влияния инсулинорезистентности и противовирусной терапии является группа пациенток с синдромом поликистозных яичников. У данной группы пациенток имеется многолетний опыт применения метформина как препарата, восстанавливающего чувствительность тканей к инсулину.

Однако до настоящего времени недостаточно данных об особенностях характере течения хронического гепатита С у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Малоизученными остаются и особенности эффективности и безопасности противовирусной терапии в зависимости от проводимого лечения вышеуказанного синдрома с применением метформина.

**Целью диссертационной работы** Коблова С.В. явилось изучение эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема метформина. В диссертации поставлены и решены следующие задачи:

- оценены клинико-лабораторные и морфологические характеристики хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников;
- определена эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне применения метформина;

- исследована безопасность проведения противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с СПКЯ в зависимости от применения метформина.

Решение указанных задач позволило Коблову С.В. полностью реализовать цель исследования и сформировать принципы широкого охвата противовирусной терапией с применением интерферона и рибавирина женщин с синдромом поликистозных яичников, принимающих метформин для стимуляции овариальной функции.

**Новизна полученных результатов и выводов.** По результатам исследования впервые проведена оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдрома поликистозных яичников в зависимости от приема метформина.

Впервые показано, что применение метформина не изменяет профиль безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) на фоне синдрома поликистозных яичников.

Впервые выявлено положительное влияние нормализации инсулиновой чувствительности на вирусную кинетику в процессе проведения противовирусной терапии.

Впервые отмечен значимый прирост частоты достижения устойчивого вирусологического ответа у пациенток, применявших метформин до противовирусной терапии, а также в ходе ее проведения.

**Апробация работы и публикации.** Апробация работы успешно проведена на совместном заседании секции «Терапия» Ученого совета и отделения гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского 12 февраля 2020 г.

По теме исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 7 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, включенных в Перечень, определяемый Высшей аттестационной комиссией РФ.

Материалы исследования были доложены на XVII Российской конференции «Гепатология сегодня», март 2012 г., Москва; на 12-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции и 14-й Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции, Красноярск, 2012 г., научно-практических конференциях ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского», проведенных в 2014-2017 гг.

**Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта по применению противовирусной терапии у различных коморбидных групп пациентов. Достоверность и обоснованность научных результатов, полученных автором, подтверждается непротиворечивостью и корректностью исходных методологических оснований и идей, использованных методов и логикой диссертационной работы, данными об их апробации и внедрении результатов исследования. Степень достоверности результатов исследования подтверждается апробацией, проведенной автором на научных семинарах и конференциях. Расчеты, осуществленные автором, доказывают эффективность предлагаемого им метода терапии.

**Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности.** Вопросы, касающиеся изучения эффективности и безопасности проведения противовирусной терапии хронического гепатита С у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне применения

метформина являются областью изучения дисциплины «Внутренние болезни».

**Практическая значимость результатов работы.** Доказано, что у пациенток, получающих противовирусную терапию, дополнительное применение метформина не только безопасно, но и может способствовать существенному увеличению эффективности терапии путем коррекции негативных проявлений системной инсулинорезистентности и нарушенной чувствительности к инсулину *in situ*. Данная схема лечения при высокой вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа может быть экстраполирована на остальные категории пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3) и может быть экономически более приемлемой и широко используемой в клинической практике для терапии пациентов с указанным типом хронического гепатита С.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

Положительно оценивая результаты работы в целом, необходимо отметить, что работа не лишена недостатков, среди которых можно выделить следующие:

1. В диссертации обобщен значительный материал, посвященный анализу противовирусной терапии хронического гепатита С с применением интерферон-содержащих схем (С. 17-23). Автор указал, что сбор и анализ материала проводился на протяжении 6-ти лет, что было объективно объяснено строгими критериями включения и невключения в исследование. При этом автор не использовал в работе теоретические данные о применении современных безинтерфероновых схем для лечения хронического гепатита С (генотип 3). Влияние стеатоза гепатоцитов, локальной

и/или системной инсулинорезистентности на исходы терапии такими препаратами, как софосбувир+даклатасвир, софосбувир/велпатасвир, глекапревир/пибрентасвир малоизучены в России и требуют дополнительного изучения.

2. Определив как наиболее удачную модель инсулинорезистентности синдром поликистозных яичников (С. 26-27), автор не учел широкий круг заболеваний, ассоциированных с нарушением чувствительности тканей к инсулину: сахарный диабет 2 типа, абдоминальное ожирение, метаболический синдром. Было бы целесообразным рассмотреть в работе указанные коморбидные группы, а так же влияние купирования инсулинорезистентности в указанных группах на эффективность проводимой противовирусной терапии.

Указанные недостатки и замечания, однако, не снижают общего достаточно высокого научно-практического уровня диссертационной работы, могут носить рекомендательный характер и не снижают существенную теоретическую и практическую значимость выполненной работы.

**Вывод.** Таким образом, диссертация Диссертационная работа Коблова Сергея Вячеславовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по лечению хронического гепатита С у пациентов с синдромом поликистозных яичников на фоне применения метформина, имеющей значение для развития медицинской отрасли знаний, что соответствует требованиям пунктов 9-10 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Казюлиным Александром Нисоновичем.

30.07.2020

Данные для обратной связи:

125481, г. Москва, ул. Свободы, д. 93, кв. 98

Тел.: 8916-956-2916

e-mail: [alexander.kazyulin@yandex.ru](mailto:alexander.kazyulin@yandex.ru)



Подпись Казюлина Александра Нисоновича заверяю:

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the certifier, is written below the text 'Подпись Казюлина Александра Нисоновича заверяю:'.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел.: 8 (495) 609-67-00

Факс: 8(495) 637-9456

e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

Сайт: [msmsu.ru](http://msmsu.ru)