

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Тихоновой Елены Петровны на диссертацию Лубской Нины Сергеевны  
«Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С и  
факторы макроорганизма в прогнозировании дисфункции щитовидной  
железы» представленную на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни**

### **Актуальность избранной темы**

Хронический вирусный гепатит С представляют серьезную проблему для здравоохранения на большинстве территорий Российской Федерации. Кроме того, в настоящее время в связи с расширением возможностей лабораторной диагностики заболеваемость гепатитом С, продолжает неуклонно пополняться. Доказано влияние гепатита С на функциональное состояние щитовидной железы, которое реализуется в виде различных форм ее дисфункции. Вместе с этим вариабельность клинической картины данной группы заболеваний, отсутствие в ряде случаев патогномичных симптомов при сложных, зачастую спорных, критериях их лабораторной верификации, определяет актуальность данной проблемы.

В связи с чем представляется обоснованным интерес автора к комплексному изучению структуры, и клинико-лабораторных особенностей хронического гепатита С, а также факторы риска в прогнозировании развития дисфункции щитовидной железы на территории данного региона, а актуальность исследования не вызывает сомнений.

**Цель и задачи исследования.** Автором четко сформулирована цель исследования – прогнозирование развития дисфункции щитовидной железы у больных с хроническим гепатитом С с учетом клинико-лабораторной характеристики заболевания и факторов макроорганизма.

Задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна полученных Лубской Н.С. результатов не вызывает сомнений, поскольку впервые выявлено, что течение хронического гепатита С в Алтайском крае сопровождается признаками тиреоидной патологии у 55 % пациентов и проявляется дисфункцией щитовидной железы в виде субклинического гипотиреоза (у 59,1 %), манифестного гипотиреоза (у 16,6 %), в том числе на фоне лабораторных проявлений аутоиммунного тиреоидита (у 18,3 % пациентов). В ходе анализа клинико-лабораторной характеристики хронического гепатита С в регионе доказано, что у лиц с сопутствующей дисфункцией щитовидной железы хронический гепатит С характеризуется более выраженным цитолитическим синдромом и не зависит от стадии фиброза печени и гендерно-возрастных факторов. Впервые показано, что у больных хроническим гепатитом С повышение активности трансаминаз (более чем в 2 раза), низкий индекс массы тела (ниже 18), длительность заболевания (более 5 лет), генотип вируса (1b), а также терапия в интерферонсодержащем режиме являются факторами риска развития дисфункции щитовидной железы. Разработана оригинальная прогностическая шкала для определения степени риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом вирусном гепатите С.

### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации**

Обоснованность научных положений, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности результатов исследования и выводов. Достоверность полученных диссертантом данных, обеспечивается использованием современных методов клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов, статистической обработкой цифровых данных, достаточным клиническим материалом (комплексное

клинико-лабораторное обследование 218 пациентов с хроническим гепатитом С).

**Личное участие автора** заключалось в проведении мониторинга всех параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их клинической, лабораторной и инструментальной реализации до обсуждения полученных данных.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На достаточном клиническом материале в ходе данного исследования определены факторы риска развития патологии щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, которые будут учитываться при определении оптимального алгоритма ведения пациентов. Представленные особенности клинического течения хронического гепатита С на фоне дисфункции щитовидной железы. Проведенная автором сравнительная оценка клинико-лабораторной характеристики хронического гепатита С и щитовидной железы и разработанная на основе выявленных факторов унифицированная прогностическая шкала позволяет определить степень риска развития дисфункции щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, оценить прогноз и выбор индивидуализированной терапии.

**Положения, выносимые на защиту,** сформулированы четко и отражают цель, задачи и результаты проведенного исследования. Результаты исследования обсуждены, **апробированы** на научно-практических конференциях различного уровня и **внедрены в практическую деятельность** КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Барнаула», в образовательный процесс подготовки по программам специалитета, ординатуры, аспирантуры и дополнительного последиplomного образования кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработана

программа ЭВМ «Определение степени риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С».

**Структура и содержание диссертации.** Рассматриваемая работа оформлена в традиционном стиле, написана на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 156 источниками, из которых 95 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 45 таблиц и 14 рисунков. Следует отметить хорошее качество и наглядность иллюстративного материала.

Основные положения диссертации нашли отражение в автореферате и публикациях. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

**В разделе введении** автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, положения, выносимые на защиту, виды апробации и публикации по теме диссертационного исследования и внедрения его результатов.

**В обзоре литературы** приводятся сведения, отражающие детально патогенетические механизмы ХГС, значение факторов вируса и макроорганизма в течение заболевания, обзор внепеченочных проявлений ХГС. Убедительно показана многогранность вирус-ассоциированных проявлений дисфункции щитовидной железы при ХГС. Достаточно много внимания уделено механизмам аутоиммунного поражения щитовидной железы, которым принадлежит определяющая роль, показано влияние ИФН-

содержащей терапии хронического гепатита С на развитие дисфункции щитовидной железы. Литературный обзор полный, написан хорошо.

Во второй главе – **материалы и методы исследования** – указаны критерии включения пациентов в исследование, приведен его дизайн. Методики всех лабораторных методов, использованных в ходе выполнения работы, изложены автором достаточно подробно. Клинический материал охватывает анализ 218 случаев заболеваний ХГС. Из них 120 пациентов с ХГС с установленной дисфункцией щитовидной железы и 98 пациентов с ХГС без дисфункции щитовидной железы. Следует отметить, что все запланированные, согласно поставленным задачам, этапы исследования проведены последовательно и качественно. Подробно описаны методы статистической обработки полученных результатов исследования. Схемы дизайна этапов исследования облегчают восприятие материала, изложенного в главе.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

**В третьей главе** освещены клинико-эпидемиологическая, лабораторная и морфологическая характеристика хронического гепатита С. Автором проведен подробный анализ частоты клинических симптомов и средних величин лабораторных показателей ХГС, уровня гормонов щитовидной железы, ТТГ и Ат-ТПО в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания, генотипа вируса в 1 и 2 группах отдельно. В частности, диссертантом определено, что у 55 % пациентов на основании комплексного обследования тиреоидного статуса выявлены признаки дисфункции щитовидной железы с преобладанием субклинического гипотиреоза без носительства Ат-ТПО (у 59,1 % пациентов), манифестного гипотиреоза у 16,6, сочетание гипотиреоза с аутоиммунным тиреоидитом - у 10 % больных. На фоне интерферонотерапии (через 12 недель) у число больных с признаками дисфункции щитовидной железы увеличивалось: у каждого четвертого пациента регистрировался аутоиммунный

индуцированный интерфероном тиреоидит, у 18% диагностирован аутоиммунный тиреоидит с субклиническим гипотиреозом. В группе сравнения аутоиммунный индуцированный интерфероном тиреоидит отмечался в 12% случаев. Отмечены повышения содержания ТЗобщ и ТЗсв, количество Ат-ТПО у пациентов с 1b генотипом HCV, чем у пациентов с генотипом 3a. Автором установлено более выраженное течение хронического гепатита С, как клинически, так и по показателям лабораторных и инструментальных методов исследования при наличии признаков дисфункции щитовидной железы. Полученные данные также свидетельствуют о том, что хроническая HCV-инфекция может быть связана с развитием аутоиммунного поражения щитовидной железы и сопровождаться проявлениями как субклинического, так и манифестного гипотиреоза.

**В четвертой главе** на основании результатов собственного исследования и анализа литературных данных автор разработала факторы риска в развитии дисфункции щитовидной железы. Автор определил, что основными прогностическими факторами риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С являются: повышение активности трансаминаз (более чем в 2 раза), низкий индекс массы тела пациента (ниже 18), длительность заболевания (более 5 лет), генотип вируса (1b) и терапия в интерферонсодержащем режиме. Разработанная на основе выявленных факторов унифицированная прогностическая шкала позволит определить степень риска развития дисфункции щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С и оценить прогноз, и выбор индивидуализированной терапии.

**В заключении** автором обсуждаются и обобщаются полученные результаты в сопоставлении их с данными литературы. Предложения и суждения, представленные автором при обобщении полученных результатов, логично вытекают из сути работы, обоснованы и имеют практическое

значение. Заканчивается работа 4 выводами и 3 рекомендациями для внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

**Выводы** диссертации в целом логически обоснованы и вытекают из материалов исследования.

**Рекомендации** для внедрения в медицинскую науку и практику достаточно конкретны и обоснованы, являются новаторскими в медицинской науке и полезными для практического здравоохранения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Лубской Нины Сергеевны «Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С и факторы макроорганизма в прогнозировании дисфункции щитовидной железы» является законченной научно-квалификационной работой.

В целом, диссертация Нины Сергеевны оценена положительно, однако есть замечания по представленному списку проработанной литературы – за последние 3 года упомянут 21 источник (13%).

Приведенные выше замечания не снижают ценности и значимости выполненной диссертационной работы, также в процессе рецензирования возникли вопросы для дискуссии:

1. Чем объяснить более выраженный синдром цитолиза у пациентов с ХГС и нарушением функций щитовидной железы в отличие от больных ХГС, но без дисфункции щитовидной железы?

2. Анализировали ли вы частоту раннего вирусологического ответа на фоне интерферонотерапии у пациентов с ХГС и нарушением функций щитовидной железы, в отличие от больных ХГС, но без дисфункции щитовидной железы?

Диссертационная работы Лубской Нины Сергеевны на тему «Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С и факторы макроорганизма в прогнозировании дисфункции щитовидной железы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента

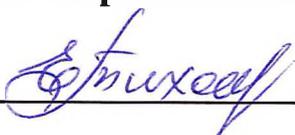
Никоноровой Марины Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни соответствует требованиям, установленным пунктом 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (постановление правительства РФ от 24.09. 2013 № 42, с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

« 10 » 12 2020 года

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
специальность 14.01.09 – инфекционные болезни,  
заведующий кафедрой инфекционных болезней и  
эпидемиологии с курсом ПО

**ФГБОУ ВО «Красноярский государственный  
медицинский университет имени профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

 **Е.П. Тихонова**

Почтовый адрес учреждения: 660022, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, зд.1.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава  
России

Телефон ректора: +7 (391) 220-13-95

Эл. адрес: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru)

Домашний адрес: 660113, Красноярский край,  
г. Красноярск, ул.Юшкова 18 Г кв. 146.

Тел.: +79080143343

E-mail: [tihonovaer@mail.ru](mailto:tihonovaer@mail.ru)

Подпись и контактные данные профессора Е.П. Тихоновой  
удостоверяю

