

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Малова Сергея Игоревича на диссертационную работу
Анисимовой Анны Александровны на тему «Особенности фенотипа
NK-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при
лечении препаратами прямого противовирусного действия»,
представленную к официальной защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22.
Инфекционные болезни, 3.3.3. Патологическая физиология**

Актуальность диссертационной работы

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться актуальной проблемой в мире и в Российской Федерации. Достигнуты значительные успехи в лечении HCV-инфекции, однако продолжает расти заболеваемость ХГС, остается высоким риск развития отдаленных неблагоприятных исходов заболевания, таких как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Доказана существенная роль иммунной системы в хронизации вирусного гепатита С. NK-клетки (естественные или натуральные киллеры) играют важную роль в противовирусном иммунитете, представляя собой первую линию врожденного иммунного ответа. Фундаментальные и клинические исследования сформировали понимание роли NK-клеток не только в противовирусной защите, но и в процессах хронизации инфекции, прогрессирования фиброза печени (ФП). Однако, роль клеточного иммунитета в иммунопатогенезе ХГС и его участие в прогрессировании ФП недостаточно изучены, а имеющиеся данные противоречивы. Дифференцированный ответ различных подгрупп NK-клеток при ХГС также изучен недостаточно. Несмотря на достигнутые успехи в лечении хронической HCV-инфекции с помощью препаратов

прямого противовирусного действия (ПППД), позволяющих достичь устойчивого вирусологического ответа до 90-100%, актуальным вопросом остается определение предикторов прогрессирования ФП после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Прогнозирование течения и исходов ХГС - чрезвычайно сложная и необходимая задача, решение которой определит выбор адекватной тактики ведения больного, соответствуя концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины. Таким образом, изучение клинико-иммунопатогенетических аспектов ХГС остается актуальной задачей.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенное исследование посвящено значимой для науки и практики проблеме – роли НК-клеток в процессах хронизации вирусного гепатита С, прогрессировании ФП и нарушений иммунной регуляции даже в условиях достижения УВО на фоне лечения препаратами ПППД. Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленным специальностям. Степень обоснованности определяется адекватной постановкой задач исследования и методами их решения, комплексным подходом к изучению проблемы.

Исследование проведено на репрезентативном количестве наблюдений (112 больных ХГС). Методы, выбранные для проведения лабораторных обследований, отвечают актуальным диагностическим и научным стандартам.

Использованные современные методы статистической обработки полученных результатов позволяют считать полученные данные достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Дизайн исследования представлен очень продуманно, на каждом этапе исследования решаются конкретно поставленные задачи. Сформированные для исследования группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов. При обследовании пациентов применялись соответствующие существующим стандартам методы исследования.

Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 12.0, позволяющей для данной выборки провести обработку данных и получить статистически значимые результаты. Следовательно, сформулированные выводы обоснованы с точки зрения доказательной медицины. Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате работы.

Анной Александровной впервые выполнено комплексное изучение фенотипических характеристик НК-клеток у пациентов с ХГС в зависимости от генотипа вируса и стадии ФП как до, так и после проведения терапииПППД. Выявлена двойственная роль НК-клеток в патогенезе ХГС. Обнаружено одновременное присутствие активированных эффекторных популяций НК-клеток, ассоциированных с противовирусным иммунным ответом, и супрессорных субпопуляций НК-клеток, способствующих персистенции вирусной инфекции и хронизации патологического процесса. Показано, что, несмотря на достижение УВО, восстановление функциональной активности и фенотипического профиля НК-клеток наблюдается лишь у части пациентов, что указывает на сохраняющиеся нарушения иммунной регуляции после эрадикации вируса.

Впервые выявлены особенности фенотипа НК-клеток при разных стадиях ФП и его динамики при леченииПППД. Разработан интегральный показатель – иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), основанный на соотношении активирующих и ингибирующих рецепторов НК-клеток. Определено пороговое значение

ИКЦА (47,54), позволяющее прогнозировать динамику ФП после успешной терапии ПППД.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 6 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях различного уровня.

Содержание диссертационной работы

Диссертация имеет стандартную структуру, изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 179 источниками, из которых 144 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами и 21 рисунком.

В разделе введение автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень её разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, выносимые на защиту, публикации по теме диссертационного исследования. Цель сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

В обзоре литературы приводятся сведения, отражающие общие

сведения об этиологии и особенностях иммунопатогенеза ХГС. Отдельно в литературном обзоре рассмотрены основные механизмы вирус-индуцированной дисрегуляции иммунной системы при хроническом гепатите С, современные представления о формировании фиброза печени и роль NK-клеток в противовирусной и антифиброзной активности.

Автор проанализировал имеющиеся данные, показал их разрозненность и неоднозначность, что послужило обоснованием для проведения собственного анализа роли NK-клеток при ХГС не только в противовирусной защите, но и в процессах хронизации инфекции, прогрессирования фиброза печени и нарушения иммунной регуляции.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» указаны критерии включения пациентов в исследование, представлен дизайн работы, методы обследования. Данный раздел дает полное представление об этапах работы и последовательности их выполнения. На каждом этапе решаются конкретные задачи, поставленные в исследовании, по результатам которых последовательно формируются выводы.

Результаты собственных исследований представляют главную ценность работы.

В третьей главе приведена клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГС. Представленные данные позволили сформировать представления о ведущих клинических синдромах, а также основных лабораторных характеристиках пациентов. Показано, что больные ХГС, вызванным 3-м генотипом вируса, демонстрируют ускоренные темпы фиброгенеза, по сравнению с пациентами с 1-м генотипом, независимо от других факторов риска.

Четвертая глава посвящена иммунологическим особенностям пациентов с ХГС. Автором приводятся данные о реализации иммунной дисрегуляции у обследованных больных. Выявлен функциональный дисбаланс в субпопуляционном составе регуляторных и цитотоксических

НК-клеток, коррелирующий с активностью воспалительных процессов и уровнем фиброза в печени. Слабая зависимость выявленных изменений в составе НК-клеток от генотипа свидетельствует о наличии общей реакции иммунной системы на персистенцию вируса, а не о специфическом ответе на конкретный генотип.

Для прогноза динамики ФП у больных ХГС достигших УВО, рассчитан иммунорегуляторный коэффициент цитотоксической активности (ИКЦА), представляющий собой соотношение процентного количества $CD38^{+}CD73^{-}$ НК-клеток к процентному количеству $CD38^{-}CD73^{+}$ НК-клеток.

В заключительной главе диссертации автор анализирует полученные результаты исследования и сопоставляет их с данными литературы. Автор обосновывает свои резюме, исходя из полученных результатов.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами и рисунками. Сформулированы практические рекомендации. Удобно представлен полный список сокращений. Список литературы выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество современных источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

Автореферат в краткой форме отражает содержание диссертации по всем разделам, содержит список опубликованных работ по теме диссертации.

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «3.1.22 Инфекционные болезни», области исследования согласно паспорту специальности: пункту 1 – «изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения

и развития постинфекционного иммунитета.», пункту 2 – «клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов», пункту 3 – «диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы.» и пункту 4 – «лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторнокурортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании полученных данных в результате проведенного исследования, были выявлены особенности субпопуляционного состава НК-клеток у пациентов с ХГС до и после проведения терапии ПППД. Эти данные способствуют углубленному пониманию иммунных механизмов, участвующих в патогенезе ХГС и обеспечивающих длительную персистенцию вируса. Автором предложен метод оценки динамики ФП после успешной терапии ПППД, позволяющий идентифицировать группы риска (вероятность прогрессирования ФП) среди пациентов с ХГС, достигших устойчивого вирусологического ответа. Полученные автором данные могут также использоваться в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней в программах додипломного и постдипломного образования в медицинских вузах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена на современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Анисимовой Анны Александровны не имеется, но возникли следующие вопросы:

1. В Вашем исследовании все пациенты достигли УВО. Но по мировым данным частота УВО ниже у пациентов с 3-м генотипом вируса. Как Вы считаете, есть ли взаимосвязь между фенотипом НК-клеток и частотой УВО у данной группы пациентов?
2. Почему среди пациентов, включенных в Ваше исследование не было лиц младше 30 лет?
3. Каким датчиком оценивали стадию фиброза печени на аппарате FibroScan (М или XL)? Были ли пациенты с ожирением?
4. По каким критериям, кроме эластографии, индекса APRI и Fib-4 выставлялся диагноз цирроза печени у 16-и пациентов, представленных в исследовании?

Заключение

Диссертационная работа Анисимовой Анны Александровны на тему: «Особенности фенотипа НК-клеток у больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении препаратами прямого противовирусного действия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – по выявлению особенностей фенотипа НК-клеток у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса и степени фиброза печени до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия, что имеет существенное научное и

практическое значение для медицины.

Работа Анисимовой Анны Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.3.3. Патологическая физиология.

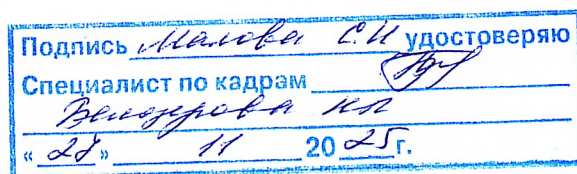
Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 года), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.046.01.

Официальный оппонент:

профессор кафедры инфекционных болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Иркутский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук
(3.1.22. Инфекционные болезни),
доцент
« 27 » ноября 2025 г.



С.И. Малов



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России)
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
Телефон: +7(3952)24-38-25; адрес электронной почты: rektorat@irkkgmu.ru