

Отзыв на автореферат

диссертации Малова Сергея Игоревича на тему «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни

Несмотря на очевидные успехи в лечении гепатита С, многие вопросы, связанные с изучением этого инфекционного заболевания, остаются не решенными или недостаточно изученными. В мире в настоящее время вирусом гепатита С (HCV) инфицировано около 58 млн. человек, из которых более половины проживают на территории Азии и Тихоокеанского региона. В связи с недостаточным охватом населения диагностическими и лечебными мероприятиями сохраняется негативная тенденция роста доли хронического гепатита С в общей структуре хронических гепатитов (Юшук Н. Д. и др., 2020; Эсауленко Е. В. и др., 2021). Двадцать семь процентов всех случаев цирроза печени и двадцать пять процентов случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) ассоциированы с HCV (Бредер В. В. и др., 2016; Negro F., et al., 2020).

Ещё в 2009 г. были опубликованы исследования о связи между частотой спонтанной элиминации HCV и полиморфными вариантами нуклеотидов в промоторной зоне генов интерферона-λ (*IFNL*) (Ge D. et al., 2009; Supriah V. et al., 2009; Tanaka Y. et al., 2009; Thomas D.L. et al., 2009). В отношении однонуклеотидных полиморфизмов *IFNL3* было показано, что распределение аллелей локусов этого гена зависит от расы и этнической принадлежности. Очевидно, что наличие генетической устойчивости или, наоборот, восприимчивости к инфицированию HCV на уровне этнической группы или популяции будет оказывать влияние на распространенность инфекции среди населения.

Подобные исследования имеют определенный интерес, так как позволяют разработать персонализированные подходы к ведению больных и прогнозировать такие серьезные исходы хронического гепатита С как печеночная недостаточность, цирроз печени и ГЦК.

Несмотря на актуальность указанных аспектов, сравнительные клинико-генетические исследования течения и исхода гепатита С в этнических группах, проживающих в Монголии и сопредельной с ней Азиатской частью России до настоящего времени не проводились.

Автор диссертации поставил цель: на основании исследования клинико-патогенетического и прогностического значения биомаркеров при гепатите С усовершенствовать прогнозирование течения и исхода HCV-инфекции и оптимизировать тактику ведения больных в условиях применения препаратов прямого противовирусного действия на примере этнических групп Северо-Восточной Азии.

Для достижения цели сформулированы семь задач, часть из которых потребовала использования современных молекулярно-генетических, иммунологических и морфологических методик.

Научная новизна исследования заключается в проведении комплексного клинико-генетического исследования роли однонуклеотидных полиморфизмов целого ряда генов врожденного иммунитета, регуляции обмена веществ, клеточной дифференцировки, пролиферации, белковых онкомаркеров и микроРНК в патогенезе острого и хронического гепатита С, цирроза печени, ГЦК. Несомненное теоретическое значение имеет установление роли генетического нарушения транспорта премикроРНК-122 из ядра в цитоплазму гепатоцита, обусловленное полиморфизмом гена экспортина *XPO5*, в сочетании с внешними факторами в виде цирроза печени и проведением противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия. Наличие генетической предрасположенности и внешних факторов риска характерно для мультифакториальных заболеваний, к которым, по мнению автора, следует отнести и ГЦК, ассоциированную с гепатитом С.

Практическое значение работы заключается в обнаружении нуклеотидных полиморфизмов, локализованных в интронах и экзонах генов *IFNL3/IFNL4* и *TLR*, которые обладают наибольшей информативностью в части прогноза неблагоприятного (цирроз печени, ГЦК) и благоприятного течения гепатита С с исходом в спонтанное выздоровление. Без сомнения,

имеет смысл внедрения в практику способа оценки риска развития ГЦК у больных хроническим гепатитом С по уровню сывороточных онкомаркеров, предложенного автором. Интеллектуальная собственность изобретений защищена путем получения 3-х патентов и государственной регистрации программы для ЭВМ.

Вклад автора заключался в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении анализа литературы, сборе первичных клинико-лабораторных данных. Наблюдение больных в Республике Саха (Якутия) и Монголии осуществлялось с непосредственным участием автора диссертации путем командировок в учреждения здравоохранения. Автор лично проводил клинический осмотр, диспансеризацию пациентов, осуществлял эластографию печени, сбор биологических материалов, анализировал данные, обобщил и статистически обработал полученные результаты, подготовил публикации и методические рекомендации по теме диссертации.

Результаты исследований внедрены в работу Иркутской областной инфекционной клинической больницы, Иркутского областного онкологического диспансера, Якутской городской клинической больницы, республиканской клинической инфекционной больницы (Республика Бурятия).

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами и ординаторами на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Иркутского государственного медицинского университета, Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова».

Материалы диссертации хорошо представлены и обсуждены в 34 опубликованных работах, из которых 23 в изданиях, индексируемых в международных реферативных базах Scopus и Web of Science.

Научные положения и практические рекомендации, содержащиеся в автореферате, обоснованы, поскольку базируются на принципах доказательной медицины. Выводы логично вытекают из полученных результатов. Структура автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

На основании анализа автореферата можно сделать вывод о том, что диссертация Малова Сергея Игоревича «Клинико-патогенетическое и прогностическое значение биомаркеров при гепатите С и ассоциированных с ним заболеваниях» по своей актуальности, объему исследований, используемым методикам, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её соискатель заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни.

На обработку и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных согласен.

Доктор медицинских наук, академик РАН,
Профессор (14.01.09 – инфекционные болезни)
Президент ФГБУ ДНЦЦИБ ФМБА России

Ю.В. Лобзин

МП

Подпись заверяю

Зав. отделением Борове Л.Я.

Место работы: ФГБУ «Детский Научно-Клинический Центр Инфекционных Болезней Федерального медико-биологического агентства» России

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9

Телефон: +7 (812) 234-60-04

E-mail: niidi@niidi.ru

05.09.2022