

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Чуланова Владимира Петровича, заместителя директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Нгуен Тхи Хань «Прогностические факторы, ассоциированные с ответом на противовирусную терапию, у пациентов с хроническим гепатитом В», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выполненной работы

Хронический гепатит В (ХГВ) представляет собой глобальное бремя для здравоохранения многих стран мира, в том числе и для России. Заболевание широко распространено; согласно отчету Всемирной организации здравоохранения за 2019 г., около 300 млн. человек болеют ХГВ, что приводит к более чем 800 000 летальных исходов, обусловленных такими осложнениями, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. В России заболеваемость ХГВ в 2022 г. была зарегистрирована на уровне 6,37 случая на 100 тыс. населения, что на 42,5 % больше в сравнении с 2021 г.

В настоящее время аналоги нуклеоз(т)идов являются препаратами выбора для лечения ХГВ. Цель противовирусной терапии пациентов с ХГВ - устойчивое подавление репликации вируса гепатита В (HBV), что позволяет предотвратить прогрессирование заболевания. Несмотря на проводимую противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов, у некоторых пациентов не удается достигнуть полного ответа, что является одной из причин прекращения терапии. Из-за очень низкой вероятности клиренса HBsAg терапия аналогами нуклеоз(т)идов обычно назначается на длительный и неопределенный срок, что создает финансовое бремя для пациентов и представляет собой растущую проблему для повседневной клинической

практики. В современной научной литературе недостаточно работ, освещающих проблемы противовирусной терапии ХГВ, а именно: от каких факторов зависит эффективность терапии; как долго лечиться; каковы критерии отмены аналогов нуклеоз(т)идов без вероятности рецидива HBV. В связи с этим, тема диссертационной работы Нгуен Тхи Хань, является актуальной и имеет научный и практический интерес.

Степень обоснованности диссертационной работы, достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого клинического материала и теоретических положений последних лет по проблеме ХГВ. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое значение в ведении пациентов с ХГВ.

Научная новизна и практическая значимость работы

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Научная новизна работы Нгуен Тхи Хань заключается в определении прогностических факторов, ассоциированных с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Было установлено, что вирусная нагрузка на момент начала терапии является независимым фактором для достижения вирусологического ответа через год лечения. Впервые дана сравнительная оценка динамики показателей неинвазивных методов диагностики фиброза печени: транзиентной эластометрии (ТЭ), индекса отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам (APRI), индекса фиброза на основе четырех факторов (FIB-4). Установлено, что показатели ТЭ, APRI, FIB-4 снижаются при терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Однако только высокое значение исходной ТЭ является независимым фактором

выраженного снижения плотности печени (на 25% и более). Получены новые данные, подтверждающие связь уровня HBsAg в конце терапии с развитием рецидива после ее прекращения. В работе также представлена клинко-вирусологическая характеристика ХГВ и оценена эффективность противовирусной терапии у спортсменов высших достижений.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Кроме того, основные положения диссертации доложены на XIV, XV, XVI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2022, 2023, 2024 гг.); VIII конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022 г.); Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (Уфа, 2022 г.); XII Съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 2022 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Мультидисциплинарный взгляд» (Санкт-Петербург, 2023 г.); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Петербургская весна гепатологии» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2024 г.).

Оценка содержания и оформления диссертации

Во введении сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре подробно описаны социальная значимость и бремя ХГВ, естественное течение и современные методы его лечения. Подробно обсуждаются прогностические факторы, ассоциированные с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов, и критерии безопасного прекращения лечения.

Во второй главе достаточно и полно охарактеризованы методология, материалы и условия проведения исследований.

В третьей, четвертой и пятой главах представлены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объем клинических и лабораторно-инструментальных данных. Результаты работы подробно описаны и хорошо проиллюстрированы в виде 17 таблиц, 28 рисунков и 3 клинических наблюдений.

Автором описана оценка основных клинических и лабораторных показателей у пациентов с ХГВ. Показано, что хроническая HBV-инфекция является длительно прогрессирующим заболеванием и характеризуется малосимптомной клинической картиной, сопряженной с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Также автором изучены прогностические факторы, ассоциированные с ответом на противовирусную терапию аналогами нуклеоз(т)идов. Установлено, что независимым прогностическим фактором, определяющим вероятность развития авиремии в течение первого года терапии, является уровень вирусной нагрузки в начале терапии: высокая вирусная нагрузка приводит к отсроченной авиремии. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости учета исходного уровня ДНК HBV при оценке эффективности терапии. Результаты данного исследования подчеркивают эффективность ТЭ как наиболее эффективного неинвазивного метода для мониторинга динамики фиброза печени в процессе терапии. Изучение отдаленных результатов терапии продемонстрировало высокую частоту развития вирусологического рецидива после отмены приема аналогов нуклеоз(т)идов. Установленная корреляция между уровнем HBsAg к моменту окончания терапии и риском рецидива

заболевания может означать возможность завершения лечения у пациентов, достигших низкого уровня HBsAg. Результаты работы позволили выделить клинико-вирусологические особенности ХГВ и нацелить врачей на профилактику возобновления виремии у спортсменов высших достижений.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из материалов работы и свидетельствуют о достижении её цели.

Замечания к диссертационной работе

В целом, выполненную работу можно признать хорошо выполненной. В работе встречаются некоторые стилистические ошибки, «неудачные» выражения, что, однако, не сказывается на общей положительной оценке представленной работы. Принципиальных возражений и замечаний по диссертации нет.

В качестве научной дискуссии хочется уточнить точку зрения автора по следующим вопросам:

1. В работе у спортсменов высших достижений отмечено относительно быстрое достижение неопределяемого уровня ДНК HBV при терапии аналогами нуклеоз(т)идов, но также и частое возобновление виремии. С чем это может быть связано?

2. Какая терапевтическая тактика была выбрана для пациентов, у которых после прекращения противовирусной терапии развился рецидив ХГВ?

Заключение

Диссертация Нгуен Тхи Хань на тему «Прогностические факторы, ассоциированные с ответом на противовирусную терапию, у пациентов с хроническим гепатитом В», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Ильченко Людмилы Юрьевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – определены прогностические факторы, связанные с эффективностью противовирусной терапии ХГВ препаратами аналогов нуклеоз(т)идов, что имеет важное

теоретическое и практическое значение. По своему объему и методическому уровню соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021 г., № 1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г., № 1786 от 26.10.2023 г., № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Нгуен Тхи Хань, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе
и инновационному развитию ФГБУ
«НМИЦ ФПИ» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
3.1.22. Инфекционные болезни

Чуланов Владимир Петрович

Подпись В.П. Чуланова заверяю:

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

11.07.2024г.



Самойлова А.Г.

Адрес организации: Россия, 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 1

Тел.: +7 (495) 631 15 15; e-mail: nmrc@nmrc.ru; сайт: <https://nmrc.ru>