

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Иваникова Игоря Олеговича, научного руководителя по гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента 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 исследования**

Хронический гепатит В (ХГВ) представляет собой глобальное бремя, в связи с широкой распространенностью и высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Признавая катастрофическое воздействие вирусного гепатита на здоровье населения, в мае 2016 года Всемирная организация здравоохранения приняла Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам, направленную на достижение 95% и 65% снижения числа новых случаев и смертности от ХГВ, соответственно.

Однако, в настоящее время излечение хронической HBV-инфекции остается нерешенной задачей из-за интеграции ДНК вируса в геном хозяина, а препараты, обладающие способностью блокировать или разрушать ковалентно замкнутую кольцевую ДНК HBV, находятся на стадии доклинической и ранней клинической оценки. Основной целью терапии пациентов с ХГВ является повышение продолжительности и качества жизни путем предотвращения прогрессирования болезни.

На сегодняшний день основу лечения ХГВ составляет длительный прием аналогов нуклеоз(т)идов. Эти препараты подавляют процесс вирусной репликации, который сопровождается нормализацией активности

трансаминаз и улучшением гистологической структуры печени. Однако в контексте применения аналогов нуклеоз(т)идов существует вариабельность в скорости достижения авиремии и степени снижения фиброза. Таким образом, изучение факторов, связанных с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов, является актуальной задачей.

Из-за того, что клиренс с/без сероконверсии HBsAg достигается с очень низкой вероятностью при терапии аналогами нуклеоз(т)идов и прекращение их приема может стимулировать развитие рецидива, терапия обычно назначается длительно с неопределенной продолжительностью, что сопряжено с такими проблемами, как отсутствие приверженности, побочные эффекты и финансовые затраты, которые также могут способствовать несоблюдению пациентом режима лечения. Поэтому изучение возможных предикторов безопасности для прекращения приема аналогов нуклеоз(т)идов является очень важным показателем, определяющим тактику ведения пациента.

Изучению именно этих вопросов посвящена научно-исследовательская работа Нгуен Тхи Хань.

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

Высокая достоверность результатов исследования обеспечена использованием современных технологий получения и анализа данных, достаточным объёмом выборки пациентов, применением адекватных статистических методов оценки полученных результатов. Автором изучаются и критически анализируются известные достижения и теоретические положения исследований последних лет по прогнозированию эффективности противовирусной терапии ХГВ аналогами нуклеоз(т)идов, по-новому рассматриваются критерии возможного прекращения лечения без рецидива заболевания.

Автором выполнено ретроспективное, проспективное, сравнительное исследование на репрезентативной когорте пациентов с использованием



обоснованных методов статистического анализа. Задачи, сформулированные автором, успешно решены, цель исследования достигнута. Полученные результаты всесторонне изложены в тексте диссертации, представлены в виде рисунков и таблиц. Автором используются корректные методы научного анализа, что делает выводы обоснованными и достоверными. 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 диссертационного исследования не вызывает сомнений, особенно с учётом трудности ведения пациентов с ХГВ, отсутствия критериев прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Далее отметим наиболее важные фрагменты диссертационного исследования.

В-первых следует подчеркнуть, что были определены прогностические факторы, ассоциированные с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Показано, что вирусная нагрузка на момент начала терапии является независимым фактором для достижения вирусологического ответа через год лечения. Выполнена сравнительная оценка динамики показателей неинвазивных методов диагностики фиброза печени: транзIENTной 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).

Во-вторых, была выявлена связь уровня HBsAg в конце терапии с развитием рецидива после прекращения терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Показано, что уровень HBsAg менее 450 МЕ/мл в момент окончания терапии позволяет прогнозировать вероятность отсутствия рецидива ХГВ.

В-третьих, была представлена клинико-вирусологическая характеристика ХГВ и оценена эффективность противовирусной терапии у спортсменов высших достижений.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Основные положения, выносимые диссертантом для предварительной защиты диссертации (апробации) опубликованы в 16-х научных работах (из них: 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 статья - в журнале Scopus).

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 143 страницах, иллюстрирована 28 рисунками и 17 таблицами, 3 клиническими наблюдениями.

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

Обзор литературы проведен на основании анализа 196 источников, в том числе 32 отечественных и 164 зарубежных. Обзор литературы основан на работах, большинство которых опубликованы в последние годы и полноценно отражает современные взгляды противовирусной терапии ХГВ. Также в диссертационной работе представлены исследования, посвященные прогностическим факторам, связанным с эффективностью противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов, и предикторам безопасного прекращения лечения. Обзор доступно изложен, написан хорошим литературным языком.

В главе материалы и методы четко сформулированы критерии включения пациентов в научную работу. Дизайн исследования не вызывает возражений. Описание материала и методов работы представлено грамотно и четко. Стоит



отметить, что автором использованы современные статистические методы обработки результатов.

В третьей, четвертой и пятой главах отражены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объем клинических и лабораторно-инструментальных данных. Этот раздел богато иллюстрирован фотографиями, схемами и графическими изображениями, что значительно облегчает восприятие и понимание материала. Автором охарактеризованы основные клинико-вирусологические и инструментальные показатели у пациентов с ХГВ. Эффективность противовирусной терапии оценивалась по подавлению вирусной репликации, нормализации активности трансаминаз, клиренсу / сероконверсии HBeAg, HBsAg и динамике фиброза печени. Были изучены прогностические факторы, связанные с ответом на противовирусную терапию. Автор продемонстрировала, что исходный уровень ДНК HBV  $\geq 10^5$  МЕ/мл определяет отсроченное достижение авиремии в течение первого года лечения, а высокий исходный показатель транзистентной эластометрии ( $\geq 7,9$  кПа) является независимым предиктором достижения выраженного снижения плотности печени (25% и более).

Также автором изучены предикторы прогнозирования рецидива после завершения лечения. Результат глубокого анализа многих лабораторных показателей, определяемых во время и по окончании противовирусной терапии, показал, что только уровень HBsAg в конце терапии достоверно ассоциирован с вероятностью рецидива после отмены аналогов нуклеоз(т)идов.

Представлены особенности ХГВ и эффективность противовирусной терапии у спортсменов высших достижений, позволяющие структурировать подход к их обследованию и лечению.

В шестой главе приведено критическое осмысление полученных в ходе исследования результатов, а также их сравнение с данными других авторов, которые освещали аналогичные проблемы.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью отвечают поставленным цели и задачам.

### **Замечания к диссертационной работе**

Диссертационная работа Нгуен Тхи Хань на тему «Прогностические факторы, ассоциированные с ответом на противовирусную терапию, у пациентов с хроническим гепатитом В» заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Для более правильного понимания некоторых аспектов работы считаю необходимым задать автору следующие вопросы:

1. Каково обоснование назначения противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов у некоторых пациентов с нормальной активностью трансаминаз и/или минимальным фиброзом?

2. С чем связано обнаружение Вами повышенного риска рецидива заболевания у пациентов с более высоким уровнем HBsAg в момент прекращения противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов?

### **Заключение**

Диссертация Нгуен Тхи Хань «Прогностические факторы, ассоциированные с ответом на противовирусную терапию, у пациентов с хроническим гепатитом В», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по выявлению прогностических факторов, связанных с эффективностью противовирусной терапии ХГВ, а также определению количественного уровня HBsAg как предиктора устойчивого ответа при прекращении терапии аналогами нуклеоз(т)идов для уменьшения риска рецидива болезни, имеющей существенное значение для области внутренних болезней.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Нгуен Тхи Хань 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:**

Научный руководитель по гастроэнтерологии  
ФГБУ «Центральная клиническая больница  
с поликлиникой» Управления делами Президента РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
3.1.18. Внутренние болезни

Иваников Игорь Олегович

Подпись д.м.н., профессора И.О. Иваникова заверяю:

Заместитель Главного врача ФГБУ ЦКБ  
с поликлиникой УД Президента РФ



Евтишенкова Екатерина Вячеславовна

19.08.2024  
Адрес организации: Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.15

Тел.: +7 (495) 530 01 11; e-mail: ckbdms@cchp.ru; сайт: <https://www.cchp.ru>