

УТВЕРЖДАЮ

Директор  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
И. Е. Хатьков



2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» о значимости диссертационной работы Ибрагимова Эльхана Кямрановича на тему: «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными, нуклеотидными аналогами хронического гепатита В», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

#### Актуальность диссертационной темы

Вирусный гепатит В, представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире, в связи с широкой распространенностью и высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Последние десятилетия ознаменовались огромным прогрессом как в диагностике, так и в создании новых препаратов для лечения, в частности аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (АН).

Цель противовирусной терапии (ПВТ) больных хроническим гепатитом В (ХГВ) – устойчивое подавление репликации HBV, что препятствует развитию неблагоприятных исходов заболевания.

Однако в современной научной литературе представлено недостаточное количество работ, широко освещающих проблемы ПВТ ХГВ: как долго лечить; является ли безопасным длительная терапия АН; каков риск возникновения резистентности при длительной терапии; каковы критерии отмены АН без вероятности реактивации ХГВ; влияет ли терапия на предотвращение осложнений.

Исходя из вышеизложенного тема диссертационной работы Ибрагимова Эльхана Кямрановича, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

### **Научная новизна полученных результатов**

Проведена оценка эффективности и безопасности основных АН при длительном (более 3 лет) лечении больных ХГВ в России. Показано, что длительная терапия АН приводит к регрессу фиброза у большинства больных, в том числе с циррозом печени. Получены новые данные о приверженности пациентов к длительной терапии АН в России. Установлено, что уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл в момент окончания терапии АН ассоциирован со стабильной ремиссией хронического гепатита В и клиренсом HBsAg.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 39 рисунками, 3 клиническими примерами. Обзор литературы составлен на основании анализа 226 источников, в том числе 15 отечественных и 211 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 114 страницах компьютерного текста.

В введение отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи работы и определены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне освещена проблема противовирусной терапии хронического гепатита В, а также патогенез самого вируса. Обзор исчерпывающе излагает все нуклеозидные и нуклеотидные аналоги, применяемые в лечение ХГВ, а также проблемы резистентности к противовирусной терапии. Достаточно подробно освещены противоречия и недостатки проведенных на сегодня исследований, что и послужило основанием для проведения данной работы.

Во второй главе представлено описание дизайна исследования, материалов и методов исследования.

Набор пациентов в исследуемые группы проводился исходя из их соответствия критериям включения: моноинфекция ХГВ, наличие показаний к лечению, индивидуальное согласие пациента на участие в исследовании, возраст более 18 лет. Показания к лечению были основаны на рекомендациях EASL 2008 г. (ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл, уровень сывороточной АЛТ выше нормы и/или умеренный либо выраженный фиброз печени по данным биопсии



или неинвазивных методов). В исследование не включались больные с инфекцией HCV, HIV, HDV, а также с другими сопутствующими невирусными поражениями печени (алкогольный гепатит, аутоиммунные и лекарственные поражения печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)).

За период исследования 101 больной с 2008 по 2017гг. получал терапию одним из АН ТДФ, энтекавир и телбивудин.

Оценку безопасности терапии осуществляли с помощью общеклинических методов (жалобы пациента, общий осмотр), а также мониторинга активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), уровня сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки почечной безопасности определяли СКФ по формуле СКД-ЕРІ (в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

В третьей главе автор подробно анализирует полученные в рамках научной работы результаты оценки параметров эффективности по таким параметрам как вирусологический (уровень ДНК ВГВ <150 МЕ/мл), серологический (клиренс или сероконверсия HBeAg у HBeAg-позитивных пациентов), биохимический ответ (нормализация активности АЛТ и АСТ), а также динамика фиброза печени на фоне длительной терапии. Отдельное внимание уделено генотипической резистентности, которое определяли по наличию вирусологического прорыва (повторное появление ДНК ВГВ по данным полимеразной цепной реакции [ПЦР] после достижения авиремии) или сохранению виремии  $\geq 36$  месяцев.

Четвертая глава подробно описывает безопасность длительной терапии, наглядными таблицами и рисунками можно оценить детальную проработку исследования по таким параметрам как почечная и мышечная безопасность. В данной главе также внимание уделено этической проблеме длительной терапии, такой как приверженность и предложены меры по «сохранению» пациентов и контролю их комплаентности. Наиболее важным в данной главе и в работе в целом, является исследование группы пациентов после отмены длительной терапии АН, в ходе которого определено, что qHBeAg в конце терапии, может быть предиктор стойкого ответа на терапию АН, что в будущем требует дальнейшего изучения и клинических исследований.

Каждая из глав подкреплена клиническими примерами демонстрирующая течение ХГВ, эффективность и безопасность длительной терапии АН.

В заключение автор последовательно излагает основные результаты научной работы, выделяя полученные результаты.

Изложенные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание работы и основаны на полученных автором результатов.

В целом диссертация представляет собой законченную научную работу, характеризующуюся новизной полученных данных и многогранностью методических подходов.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследования могут быть активно экстраполированы в рутинную клиническую практику врачей терапевтов, гастроэнтерологов-гепатологов и инфекционистов.

#### **Замечания к диссертационной работе**

Диссертационная работа Ибрагимова Эльхана Кямрановича на тему «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными, нуклеотидными аналогами хронического гепатита В» заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию нет.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Ибрагимова Эльхана Кямрановича на тему «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными, нуклеотидными аналогами хронического гепатита В», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - повышение эффективности противовирусной терапии ХГВ, улучшение качества оказания медицинской помощи. Работа соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ибрагимов Эльхан Кямранович, заслуживает присуждения искомой степени.



Диссертационная работа и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на заседании научно-исследовательского отдела гепатологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 1 от 01.09.2022 г.

Руководитель научно-исследовательского  
отдела гепатологии  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
доктор медицинских наук  
14.01.04 – внутренние болезни

 Винницкая Елена Владимировна

«01» сентября 2022 г.

Адрес организации: 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, стр.6  
Тел.: +7 (495) 304-30-39,  
E-mail: [info@mknc.ru](mailto:info@mknc.ru)  
<https://www.mknc.ru>

Подпись д.м.н. Винницкой Елены Владимировны заверяю:

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ  
кандидат медицинских наук



 Т.А. Косачева