

## Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Климовой Елены Анатольевны на диссертацию Ибрагимов Элъхана Кямрановича «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами хронического гепатита В» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – внутренние болезни.

### Актуальность темы диссертации

Огромные достижения в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, привели к внедрению в систему здравоохранения профилактических мероприятий и созданию вакцин, а совсем недавно - к разработке эффективных методов лечения для некоторых форм вирусного гепатита. Результаты фундаментальных исследований биологии вирусов и взаимодействия вирусов с клетками сделали возможной борьбу с теми заболеваниями, которые прежде казались непреодолимым бедствием для человечества. Достижения в области профилактики и лечения гепатита являются моделью успешных трансляционных исследований, позволяющих применить результаты фундаментальных научных исследований к условиям реальной клинической практики. Тем не менее хронический гепатит В по-прежнему представляет собой глобальное бремя для здравоохранения многих стран мира, в том числе и для России. Заболевание широко распространено, мировые оценки показывают, что более 2 миллиардов человек имеют серологические признаки перенесенной или текущей инфекции вирусом гепатита В, 296 миллионов из них являются хронически инфицированными. Важно, что особенности клинического течения хронического гепатита В (наличие бессимптомных форм болезни) затрудняет выявление всех инфицированных лиц, в связи с чем миллионы людей живут с хронической инфекцией, не подозревая об этом и не получая специфической противовирусной терапии, составляя группу риска по развитию тяжёлых исходов хронического гепатита В в виде формирования цирроза печени с развитием печеночной недостаточности и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на появление противовирусных препаратов, которые эффективно подавляют репликацию вируса гепатита В, излечение от этой инфекции по-прежнему трудно достижимо из-за интеграции ДНК вируса в геном хозяина и отсутствия в настоящее время лекарственных препаратов, способных воздействовать на персистирующую в ядре гепатоцита ковалентно замкнутую кольцевую ДНК вируса гепатита, существующую в виде минихромосомы и являющуюся источником для образования новых

вирусных белков. В настоящее время для лечения хронического гепатита В используется группа аналогов нуклеот(з)идов, которые, при отсутствии воздействия на ковалентно замкнутую кольцевую ДНК вируса гепатита, способны подавлять репликацию вируса и замедлять прогрессирование заболевания, улучшая исходы болезни у большинства пациентов. Схема применения этих лекарственных средств предполагает неопределённо длительный (многолетний) период их использования, что требует постоянного мониторинга их безопасности. Кроме того, частота рецидивов после отмены указанных препаратов остаётся достаточно высокой, поэтому изучение возможных предикторов их возникновения является очень важным показателем, определяющим тактику ведения пациента. Изучению именно этих вопросов посвящена научно-исследовательская работа Ибрагимова Эльхана Кямрановича.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность**

Научная работа основана на результатах ретро- и проспективного анализа и непрямого сравнения данных об эффективности и безопасности длительного применения аналогов нуклеот(з)идов (энтекавира, тенофовира и телбивудина) при лечении 101 пациента с хроническим гепатитом В.

Проведен анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, выполнена статистическая обработка полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем собранного автором клинического материала, проведенный научный анализ, а также статистическая обработка данных лабораторных и инструментальных данных определяют достоверность представленных результатов диссертационной работы.

Выводы и заключение диссертационной работы соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Оригинальность диссертации подтверждена проверкой в системе «Антиплагиат». Проведена экспертиза первичной документации, результаты которой свидетельствуют о достоверности данных, полученных в рамках научной работы.

### **Научная новизна исследования**

Ибрагимов Э.К. впервые в РФ изучил эффективность и безопасность применения основных аналогов нуклеот(з)идов (энтекавира, тенофовира и телбивудина) при длительном (более 3 лет, максимально до 9 лет) лечении больных хроническим гепатитом В. Отмечено что указанная терапия, проводимая в течение нескольких лет, способствует регрессу фиброза печени у большинства больных, даже в том случае, если противовирусное лечение

начиналось на стадии цирроза печени. Детально изучены аспекты приверженности пациентов к длительной противовирусной терапии и факторы, на нее влияющие. В результате проведенного исследования Ибрагимов Э.К. показал важную роль количественного определения концентрации HBsAg в сыворотке крови в процессе проведения противовирусной терапии, которое может являться прогностическим фактором, определяющим эффективность терапии и возможность ее прекращения. В ходе исследования автором установлено, что уровень qHBsAg менее 500 МЕ/мл в момент окончания терапии аналогами нуклеот(з)идов ассоциируется со стабильной ремиссией хронического гепатита В и клиренсом HBsAg.

### **Практическая значимость исследования**

Препаратами первой линии в лечении хронического гепатита В необходимо рассматривать энтекавир или тенофовир, которые позволяют с высокой вероятностью достичь вирусологического, серологического и биохимического ответа, а также уменьшения выраженности фиброза в печени.

Энтекавир может рассматриваться как наиболее безопасный препарат при длительной терапии ХГВ. При лечении тенофовира дизопроксил фумаратом необходим регулярный (не реже 1 раза в 3 месяца) контроль почечной функции (оценка рСКФ, креатинина, фосфора сыворотки крови и белка в моче). Терапия телбивудином ассоциируется с риском развития миопатии и требует мониторинга уровня КФК (не реже 1 раза в 3 месяца).

Прекращение терапии аналогами нуклеот(з)идов возможно при условии длительности лечения не менее 4 лет, авиремии в течение не менее 3 лет, уровне qHBsAg менее 500 МЕ/мл и должно сопровождаться тщательным мониторингом вирусологических и биохимических показателей (не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после прекращения лечения).

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 39 рисунками, 10 таблицами и 3 клиническими примерами.

Введение диссертации посвящено актуальности темы исследования. Цель исследования сформулирована четко. Формулировка задач конкретна,

по своей глубине задачи соответствуют уровню работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. К формулировке задач замечаний нет.

Обзор литературы проведен на основании анализа 226 источников, в том числе 15 отечественных и 211 зарубежных. Обзор литературы основан на работах, большинство которых опубликованы в последние годы и полноценно отражает современные взгляды противовирусной терапии ХГВ. Также в самой диссертационной работе представлены исследования, демонстрирующие основные аспекты контроля параметров длительной терапии аналогами нуклеот(з)идов. Обзор доступно изложен, написан хорошим литературным языком.

Автором приведены основные публикации по теме диссертационной работы, которые демонстрируют уже достигнутые в этой области результаты, при этом представленных данных недостаточно для полного понимания эффективности и безопасности длительной терапии аналогами нуклеот(з)идов.

Таким образом актуальность темы диссертационного исследования, ее важность для медицинской науки и практики в обзоре литературы нашли свое несомненное обоснование.

Во второй главе, характеризующей материалы и методы исследования, четко сформулированы критерии включения пациентов в научную работу, подробно описаны и представлены в виде таблиц данные клинического, лабораторного и инструментального обследования. Дизайн исследования не вызывает возражений. Автором проанализированы различные данные о 101 пациенте с хроническим гепатитом В, дана характеристика больных по демографическим, вирусологическим, биохимическим данным (возраст, пол, количественный уровень ДНК НВВ, уровень АЛТ, АСТ, креатинина и КФК и др.), а также приведены результаты эластометрии печени с указанием стадии фиброза.

Третья глава посвящена оценке эффективности длительной терапии АН, где в следствие углубленного анализа, наглядно показано:

- среднее время достижения вирусологического ответа при лечении тенофовиром, энтекавиром и телбивудином оказалось сопоставимым и составило  $10,5 \pm 6,2$ ;  $10,6 \pm 6,1$  и  $9,8 \pm 8,0$  мес, соответственно;
- уровень исходной ДНК ВГВ  $\leq 6,5 \log_{10}$  МЕ/мл и отсутствие ЦП являлись независимыми предикторами достижения авиремии;
- нормализация АЛТ достигнута в 107 случаях, реже – при лечении телбивудином (87%), чем энтекавиром и тенофовиром (>95%). В среднем нормализация активности АЛТ отмечалась через  $11,9 \pm 11,1$  мес после начала лечения;

- получены данные, что абсолютного большинства пациентов отмечен регресс фиброза печени;
- показано, что с увеличением длительности лечения эффективность снижается вследствие развития вирусологического «прорыва», обусловленного развитием резистентности вируса к препарату. В исследовании резистентность отмечена у 2 из 65 пациентов, принимавших энтекавир в течение 68±28 мес.

К четвертой главе, где подробным образом изучен профиль безопасности и приверженности длительной терапии АН, автор подошел комплексно и методологически грамотно. Исходя из обзора литературы, сделан правильный выбор параметров контроля профиля безопасности. В данной главе показано, что длительная терапия энтекавиром и тенофовиром безопасна и характеризуется высокой частотой «сохранения на терапии» и хорошей приверженностью к лечению. При длительной терапии тенофовиром необходим мониторинг функции почек. Лечение телбивудином ассоциируется с высокой частотой преждевременного прекращения терапии вследствие развития резистентности к препарату и поражения мышц.

Особое внимание привлекает результат исследования, где в ходе глубокого анализа многих лабораторных показателей, определяемых во время проведения противовирусной терапии и её в конце, сделан вывод о том, что лишь уровень HBsAg достоверно ассоциирован с отсутствием рецидива после отмены препаратов АН.

В заключение автор с привлечением отечественных и зарубежных литературных данных систематизирует полученные результаты, намечает основные направления дальнейшей разработки темы диссертационного исследования, формирует практические рекомендации.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, содержат ответы на поставленные вопросы и основаны на статистически достоверных данных.

Список литературы составлен в систематической форме согласно требованиям ГОСТа. В нем отражены основные публикации, посвященные теме исследования.

### **Достоинства и недостатки в оформлении и содержании диссертации.**

Диссертационная работа Ибрагимова Э.К. написана литературным языком по традиционной схеме. Цель и задачи сформулированы корректно и соответствуют уровню кандидатской диссертации. Достоверность полученных результатов основана на достаточном количестве наблюдений, корректно выполненном клиническом исследовании и подтверждается

проведенным статистическим анализом. Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют заявленным задачам, логично вытекают из текста работы и подтверждаются при анализе полученных результатов. В целом диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, поставленные задачи решены, работу можно считать завершённой.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации имеет традиционную структуру, оформлен в соответствии с требованиями. По своему содержанию и структуре соответствует основным положениям диссертации.

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

Результаты проведённых исследования могут быть внедрены в клиническую практику врачей терапевтов, гастроэнтерологов-гепатологов и инфекционистов. Кроме того, материалы данной работы могут быть использоваться при подготовке студентов медицинских вузов, ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих обучение на факультете постдипломного образования.

### **Замечания к диссертационной работе**

Диссертационная работа Ибрагимов Э.К. на тему «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными, нуклеотидными аналогами хронического гепатита В» заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет, однако некоторые положения требуют уточнения.

1. Какая терапевтическая тактика была выбрана в отношении тех пациентов, у которых развился рецидив хронического гепатита В после отмены противовирусной терапии?
2. Лечение больных, имеющих на старте терапии цирроз печени, является наиболее сложным и в большой степени зависит от принадлежности к определённому классу цирроза печени. Как распределились наблюдаемые пациенты с циррозом печени в соответствии со шкалой Child-Turcotte-Pugh? Было ли исключено наличие гепатоцеллюлярного рака при помощи инструментальных данных (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) и уровня альфа-фетопротеина? Какова была эффективность проводимой противовирусной терапии среди больных с циррозом печени? Входили ли эти пациенты в группу больных, которым противовирусная терапия

была отменена в соответствии с принятыми критериями отмены? Если да (стр.96, интервал значений кРа у лиц с отменой терапии 5,5-14,5), то были ли среди них пациенты, развившие рецидив болезни?

3. Результаты некоторых исследований, представленные автором графически, целесообразно дополнить цифровыми значениями, особенно, если автор оценивает достоверность различий (стр.98, частота рецидивов среди исходно HBeAg-положительных и HBeAg-негативных пациентов).

### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ибрагимов Эльхана Кямрановича «Эффективность и безопасность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами хронического гепатита В» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по определению эффективного и безопасного препарата выбора при длительной противовирусной терапии хронического гепатита В, а также определению количественного уровня HBsAg как предиктора стойкого ответа на терапию аналогами нуклеот(з)идов для уменьшения риска рецидива болезни, что имеет научное и практическое значение для клинической практики.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертация соответствует всем 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.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,

профессор кафедры

инфекционных болезней и эпидемиологии

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Климова Елена Анатольевна

(14.01.09)

Адрес организации: 127473, г.Москва, ул.Дедегатская, д.20, стр.1

Телефон: 8-495-609-67-00; e-mail: msmsu@msmsu.ru; сайт: msmsu.ru

*Елена Анатольевна Климова*

02.09.2022 г.