

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ведущего научного сотрудника отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» Сюткина Владимира Евгеньевича на диссертацию Ибрагимова 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.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на реализацию комплекса профилактических мер и широкого внедрения вакцинации проблема вирусного гепатита В до сих пор остается актуальной для практического здравоохранения во всем мире, в том числе в РФ. По данным ВОЗ в России оценочное количество хронически инфицированных вирусом гепатита В, составляет около 2 млн человек (почти 1,5% населения), при этом диагностировано не более трети от всех случаев.

Целью противовирусной терапии хронического гепатита В, является повышение качества и продолжительности жизни пациента путем предупреждения прогрессирования заболевания, что возможно при условии стойкого подавления вирусной репликации и достижения по возможности элиминации из крови HBsAg (функционального излечения) с последующей сероконверсией в анти-HBs.

В настоящее время основу лечения хронического гепатита В, составляет длительный прием препаратов с прямым противовирусным действием – аналогов нуклеозидов и нуклеотидов. Долгосрочные последствия и отдаленные результаты лечения, приверженность пациента к терапии, ее безопасность, риск развития резистентности и возможность прекращения лечения остаются предметом активного изучения.

Именно этим аспектам посвящено диссертационное исследование Ибрагимова Э.К.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим количеством наблюдений. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы фактическими

данными, проанализированными с использованием методов статистического анализа.

Автором проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблем длительной противовирусной терапии хронического гепатита В. Изучены эффективность и безопасность такой терапии, риск развития лекарственной резистентности, приверженность пациентов к продолжительной терапии.

Проведена оценка результатов длительного лечения аналогами нуклеозидов и нуклеотидов 101 больного хроническим гепатитом В, наблюдавшихся с 2008 по 2017 гг. в клинике им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Средняя продолжительность терапии составила 61 ± 30 месяцев. Было установлено, что энтекавир и тенофовир могут являться препаратом 1й линии длительной ПВТ, также выделены параметры контроля, которые необходимы для достижения благоприятного и безопасного терапевтического эффекта.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования Ибрагимова Э.К. могут использоваться в реальной клинической практике практикующих терапевтов, гастроэнтерологов и инфекционистов.

Структура диссертации

Диссертационная работа Ибрагимова Э.К. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы включает в себя 226 источников, в том числе 15 отечественных и 211 зарубежных.

Работа иллюстрирована 39 рисунками, 10 таблицами и 3 клиническими примерами.

В целом диссертация логично выстроена, написана хорошим языком, с четкими и ясными формулировками, все разделы исследования дополняют друг друга.

Во введении автором изложена актуальность проблемы, четко сформулированы и определены цель и задачи, научная новизна и научно-практическое значение исследования, указаны методы исследования, обоснована степень достоверности полученных результатов. Результаты исследований доложены на международных и российских конференциях и опубликованы в рецензируемых изданиях.

В первой главе проведен детальный анализ источников, опубликованных в российской и зарубежной литературе по теме диссертационной работы. Из подробного обзора следует, что на сегодняшний день при наличии множества исследований эффективности и безопасности длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов, сохраняются нерешенные вопросы и представленных данных недостаточно для полного понимания всех аспектов продолжительной противовирусной терапии хронического гепатита В.

Во второй главе приводится общая характеристика использованного в работе клинического материала и методов клинических исследований.

В ходе исследования функциональные печеночные пробы, содержание креатинина и вирусологические показатели (уровень виремии, HBeAg и anti-HBe у HBeAg-позитивных пациентов) оценивали каждые 6 месяцев, плотность печени (на основании эластографии печени) – каждые 12 мес. Вирусологический ответ на терапию рассматривался как достижение неопределяемого уровня виремии (ДНК HBV <50 МЕ/мл), биохимический ответ – как нормализация активности АЛТ и АСТ – менее 40 ЕД/л

Третья глава, посвящена результатам собственных исследований автора: в первую очередь, оценке эффективности этиотропной терапии хронического гепатита В.

При длительном лечении энтекавиром и тенофовиром увеличивается кумулятивная частота авиремии (более 95% после 3 лет терапии), частота исчезновения HBeAg (93 и 67%, соответственно) и нормализация активности АЛТ (в 95% случаев). Клиренс HBsAg при лечении аналогами нуклеоз(т)идов наблюдался в 3% случаев, чаще при HBeAg-позитивном, чем HBeAg-негативном гепатите В (6,2 и 1,2%, соответственно).

По данным эластографии печени в результате длительного лечения аналогами нуклеоз(т)идов наблюдается снижение плотности печеночной ткани, которое может быть расценено как регресс фиброза печени, на 1 балл и более (по шкале METAVIR) - в 57% случаев. За время исследования доля пациентов с отсутствием или минимальным фиброзом (F0/F1) увеличилась с 52% (56/108) до 86%. При этом доля пациентов с выраженным фиброзом (\geq F2), уменьшилась с 48% до 14%.

Профиль безопасности длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов подробно изложен в четвертой главе исследования. Автором показано, что при длительной терапии тенофовиром отмечается незначительное (но статистически значимое) снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, а при лечении энтекавиром в течение 8 лет она значимо не меняется. У некоторых пациентов, принимавших телбивудин, наблюдалось

выраженное повышение активности КФК с клиническими признаками миопатии, у 3 из них терапия была прекращена. При лечении энтекавиром и тенофовиром клинически значимых изменений КФК и развития миопатии не отмечено. Таким образом 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 показателей функции почек (оценка рСКФ, креатинина, фосфатов в крови и протеинурии). Терапия телбивудином требует мониторинг уровня КФК (не реже 1 раза в 3 месяца)

Обращает на себя внимание важный раздел в работе, посвященный возможному безопасному прекращению терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Автором показано, что попытка прекращения лечения АН, возможно при условии длительности лечения не менее 4 лет, наличия авиремии в течение не менее 3 лет и содержания HBsAg менее 500 МЕ/мл. Однако после окончания лечения необходим мониторинг вирусологических и биохимических показателей (не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после прекращения лечения).

Достоинства и недостатки в оформлении и содержании диссертации.

Как автореферат, так и собственно диссертация содержат исчерпывающую информацию по изучаемой проблеме, материал работы изложен хорошим научным языком и хорошо проиллюстрирован. Цель и задачи сформулированы корректно и соответствуют уровню кандидатской диссертации.

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку диссертации, не возникло.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

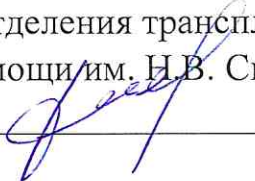
Автореферат диссертации имеет традиционную структуру, оформлен в соответствии с требованиями. По своему содержанию и структуре соответствует основным положениям диссертации.

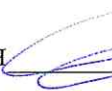
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ибрагимова 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

порогового уровня содержания HBsAg как предиктора стойкого ответа на терапию аналогами нуклеоз(т)идов и уменьшению таким образом риска рецидива, что имеет научное и практическое значение для врачей.

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 хирургии
с курсами онкохирургии, эндоскопии,
хирургической патологии, клинической
трансплантологии и органного донорства
ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
ведущий научный сотрудник отделения трансплантации
печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Сюткин Владимир Евгеньевич  01.09.2022г.
(шифр специальности -14.01.04)

Подпись В.Е.Сюткина удостоверяю
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России
Голобородько Евгений Владимирович 



Адрес организации: 123182, г. Москва, ул. Живописная, д.46; тел.: +7 (499) 190-96-92; e-mail: vladsyutkin@gmail.com