

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Суранбаевой Гулмиры Сайбилдаевны на диссертационную работу Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны на тему «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 - инфекционные болезни, 14.02.02 - эпидемиология

### 1. Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы вирусных гепатитов определяется их широким распространением, значительным возрастанием числа случаев хронического вирусного гепатита, включая цирроз и гепатокарциному и огромным ущербом, наносимым здоровью населения.

Высокая заболеваемость вирусным гепатитом D (ВГD) в развивающихся странах является следствием целого ряда нерешённых проблем, связанных как с отсутствием системного подхода к организации профилактики и борьбы с хроническим гепатитом D (ХГD), так и отсутствием информационной базы эпидемиологического надзора. Остается также много вопросов к подходам терапии хронического вирусного гепатита дельта, материально-технической обеспеченности лабораторий, требующие неотлагательных решений.

Основной особенностью ХГD является «циррозогенность». Цирроз печени (ЦП), в данном случае развивается в более ранние сроки, чем при ВГВ-инфекции и хроническом гепатите С (ХГС). В работе Анарбаевой Ж.А. (2017) показано, что, в этиологии цирроза печени частота случаев в Кыргызской Республике (КР), ХГD составляет более 40%. После формирования цирроза печени вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в последующее 10 лет, достигает 40%.

Прогноз для больных, страдающих вирусным гепатитом D (ВГD), в настоящее время остается все еще неблагоприятным, и, при отсутствии лечения, с высокой вероятностью развиваются печеночная недостаточность и декомпенсированный цирроз печени. К сожалению, в настоящее время эффективной специфической терапии HDV-инфекции пока не существует.

В Кыргызстане, относящегося к территориям с высокой частотой инфицирования вирусными гепатитами (ВГ), имеется всего лишь несколько работ, посвященных клинике и лечению ВГD, а работ по клинической характеристике течения острого и хронического гепатита D в зависимости от формы течения и генотипической картины возбудителей не проводилось, актуальность проведенных такой работы становится очевидной.

КР ССМ «Алдын алуучу медицина» ИӨБ	НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР
ИСЧ/ИНН 02601198810013	
« 11 » декабря 2020 ж.г.	
Вхл. № 04/8-102	Индекс 720005
г. Бишкек	

В целом, диссертационное исследование Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны является своевременным и высоко актуальным.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Ногойбаевой К.А. представлены новые научно-обоснованные результаты, совокупность которых имеет научное и практическое значение для общественного здравоохранения.

В Кыргызской Республике установлена циркуляция субтипов генотипа D ВГВ (D1, D2, D3) и генотипов вируса D (HDV-1 и HDV-2), разное их сочетание оказывают влияние на клиническое течение вирусного гепатита D. Впервые обнаруженные в нашей стране штаммы, которые включены в международную базу GenBank, свидетельствуют о наличии вирусов с измененной структурой в стране. Выявленные клинически значимые мутации вирусного гепатита В, способствуют продолжающейся репликации, несмотря на вакцинацию против гепатита В. Обнаруженные мутации ВГВ препятствуют лабораторному обнаружению вируса, также снижают эффективность противовирусной терапии, и будет предрасполагать прогрессированию гепатита в цирроз и рак печени.

При изучении эпидемиологических особенностей автор выявила достоверно высокий уровень инфицированности вирусом гепатита D (45%) HBsAg-позитивных лиц преимущественно среди мужчин. Увеличение смертности и летальности от острого и хронического ГВ и ГD требует совершенствования системы эпиднадзора с изменением регистрации «Носителей вируса гепатита В (HBV)» на «Хронический гепатит В» и обязательным включением в государственную отчетную форму №1 «Цирроз печени в исходе гепатита В, D, и С», «Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) в исходе гепатита В, D, и С».

Результаты клинико-биохимических исследований показали многообразные клинические проявления ВГD. В Кыргызской Республике острый гепатит D у взрослых в 55% случаев встречается в форме коинфекции со средней степенью тяжести, в 45% случаях - суперинфекции, которая протекает тяжелее в 2 раза (43%). У детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением.

Была установлена значительная роль изменения биохимических и клинических показателей при хроническом гепатите D сочетание HBV-D1/HDV-1 (69%), вызывающее тяжелое течение с частым прогрессированием в цирроз (25%) и рак печени (8,3%). Редкая комбинация HBV-D1/HDV-2 и HBV-D1/HDV-3 (30%), характеризуется мягким течением болезни.



Хронический ГД часто протекает в активной форме (64%) с клинико-лабораторными и инструментальными изменениями.

Получены данные о повышении смертности, летальности и роста инвалидности от болезней печени, в том числе, ГВ и ГД, определяющие высокий показатель потерянных лет потенциальной жизни (3800 лет) и значимость социального бремени болезни для страны. Математическим моделированием и прогнозированием установлено, что государственная поддержка (ФОМС) вакцинации против ВГВ взрослых лиц приведет к четырехкратной экономии финансовых средств, потраченных на лечебные мероприятия.

Показана эффективность комбинированного применения пегилированного интерферона (ИФН) + Энтекавира, при лечении хронического вирусного гепатита D. Вирусологический ответ был достигнут у 87% (53/61) пациентов ХГД получивших пегилированный ИФН в течение 48 недель. Устойчивый вирусологический ответ после отмены противовирусной терапии (ПВГ) через 3 месяца отмечен у 78% (28/36), а еще через 48 недель - у 1 из 16 обследованных. Терапия больных с ХГД противовирусными препаратами позволила достигнуть биохимической ремиссии, устойчивого вирусологического ответа и уменьшения степени фиброза.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Ногойбаевой К.А. имеют высокую степень обоснованности, так как основываются на результаты молекулярно-генетических, эпидемиологических, клинических, биохимических и аналитических исследований с использованием данных государственных учетно-отчетных форм.

### **3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Ногойбаевой К.А. представляет собой клиническое и эпидемиологическое исследование вирусного гепатита D, выполненного на большом фактическом материале за длительный период наблюдения (2000-2019), с применением современных клинико-биохимических, эпидемиологических и вирусологических методов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена статистическими методами.

В Кыргызской Республике автором впервые определены субтипы генотипа D вируса гепатита В (D1, D2, D3) и генотипы вируса D (HDV-1 и HDV-2); обнаружены ранее не идентифицированные в мире штаммы HDV и HBV, которые были включены в GenBank; выявлены клинически значимые

мутации вирусов у 25% обследованных лиц, позволяющие вирусу реплицироваться, даже при наличии поствакцинального иммунитета, препятствующие лабораторному выявлению вируса, ограничивающие возможность противовирусной терапии и способствующие развитию цирроза и рака печени. Полученное положение и вывод является достоверным и новым, т.к. результаты были получены впервые, путем использования современного метода молекулярно-генетического исследования на базе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Российская Федерация.

Впервые установлено, что 45% HBsAg-позитивных лиц, инфицированы вирусом гепатита D с преимущественным распространением среди мужчин. Обнаружено увеличение смертности и летальности от острого и хронического гепатита В без (ГВ) и с дельта-агентом (ГД). Совершенствована система эпиднадзора с изменением регистрации «Носителей вируса гепатита В (HBV)» на «Хронический гепатит В» и обязательным включением в государственную отчетную форму №1 «Цирроз печени в исходе гепатита В, D, и С», «Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) в исходе гепатита В, D, и С».

Впервые в КР установлено, что острый ГД у взрослых в 55% случаев встречается в форме коинфекции со средней степенью тяжести, в 45% случаев - суперинфекции, которая протекает тяжелее в 2 раза (43%) с коротким преджелтушным периодом, фебрильной лихорадкой на фоне выраженных клинических симптомов, спленомегалии и волнообразным течением. У детей в большинстве случаев наблюдалась коинфекция с тяжелым течением.

Автором впервые проведен сравнительный анализ субтипов HBV и генотипов HDV у больных хроническим ГД. Установлено частое сочетание HBV-D1 с HDV-1 (69%), способствующее развитию продвинутой стадии болезни - цирроза (25%) и рака печени (8,3%). Выявлены мутации вируса, ассоциированные с развитием цирроза и рака печени только у больных с указанным сочетанием вирусов. Хронический ГД чаще встречался в активной форме (64%) с высокой вирусной нагрузкой РНК HDV и выраженными нарушениями свёртывающей и белково-синтетической функции печени, высокой плотностью печени по данным фиброэластографии и сывороточных тестов фиброза (APRI и FIB-4), при отсутствии других подтверждающих признаков фиброза и цирроза печени.

Впервые установлено высокое социальное бремя от острой и хронической форм гепатита В и D, за счет увеличения смертности и летальности; из 3800 потерянных лет потенциальной жизни 34% было



обусловлено ГД. За последние 5 лет отмечен рост общей инвалидности от заболеваний печени с  $8,4^{0/0000}$  до  $13,0^{0/0000}$  (2013 г. и 2019 г., соответственно) и превалирование доли (89%) лиц с выраженной степенью ограничения возможности здоровья (инвалидность 1 и 2 группы). Методом математического моделирования и прогнозирования определена стоимость одного предотвращенного случая гепатита В (5600 сом) и возможность экономии государственных средств в сумме 41,1 млн. сом, возмещаемых Фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС) при Правительстве КР на лечение 7391 больных с гепатита В без и с дельта агентом, при условии их вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) всего за 11,4 млн сом.

Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и подтверждены результатами эпидемиологических, клинических и вирусологических исследований. Объем работы и использованные методы адекватны поставленным задачам. Полученные данные статистически достоверны и, безусловно, достаточны для получения аргументированных выводов и заключений.

#### **4. Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней»**

Диссертационная работа Ногойбаевой К.А. является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком уровне с использованием молекулярной, клинической и аналитической эпидемиологии. Диссертация написана в традиционном стиле и отражена на 256 страницах компьютерного текста. Содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, 5 глав собственных исследований, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель литературы, который включает 240 источников. Работа иллюстрирована 53 информативными рисунками и 62 таблицами.

В автореферате изложены содержание диссертации, отражены основные положения работы, степень опубликованности материала диссертации, имеются резюме на кыргызском и английском языках.

Текст представленного автореферата полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования, что соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики, раздела 2, пункта 9, предъявляемых к докторским диссертациям.

## **5. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученных в результате проведённых экспериментальных и теоретических исследований**

В диссертационной работе Ногойбаевой К.А. представлена молекулярно-генетическая характеристика возбудителей вирусного гепатита D циркулирующих в Кыргызской Республике; дана эпидемиологическая, клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика в форме коинфекции и суперинфекции ВГD в зависимости от субтипов вируса гепатита В и генотипов вируса D; определено социальное бремя в виде потерянных лет потенциальной жизни и инвалидности от болезни печени, а также экономическое бремя, в виде расчета стоимости одного пролеченного случая болезни и определение экономической эффективности затрат на вакцинацию взрослых лиц против ВГВ.

Материалы диссертации использованы для разработки клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика вирусного гепатита В, С и D», утвержденный приказом МЗ КР №42 от 17.01.2017 г. и «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике» (приказ МЗ КР №524 от 20.07.2018 г.).

Сбор статистических данных и клинических материалов по заболеваемости, распространенности вирусного гепатита D, их обработка и анализ лично проведены автором. Полученные данные внесены в базу данных. Представленные результаты послужили основанием к внедрению клинико-эпидемиологической карты заболеваемости и лечения вирусным гепатитом D.

## **6. Оценить содержание диссертации, её завершенность, подтвердить публикации автора**

Диссертация написана в доступном формате и оформлена согласно требованиям Постановления Президиума Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики №112 от 28.06.2018 г. По материалам диссертации опубликовано 15 научных трудов в республиканских и зарубежных изданиях, выпускаемых издательствами по списку, утвержденными Высшей аттестационной комиссией Кыргызской Республики (ВАК КР), из них 4 в журналах, индексируемых Scopus, 1 - Web of Science, 10 -РИНЦ. Общий балл опубликованных трудов составил 343.

### **Замечания и рекомендации:**

Имеются некоторые замечания, пожелания по стилистике написания диссертации Ногойбаевой К.А. и орфографические ошибки, которые не влияют на достоинство данной работы.



Рекомендую включить в диссертационную работу дополнительную задачу и отдельный вывод по противовирусной терапии хронического вирусного гепатита D.

**Заключение:**

Диссертационная работа Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны на тему «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 - инфекционные болезни, 14.02.02 - эпидемиология, является научно-квалифицированным трудом, в котором даны новые сведения по эпидемиологии, клинико-биохимическим, вирусологическим направлениям вирусного гепатита D. По актуальности изученной проблемы, новизне, объему исследования, достоверности и полученным результатам, практической значимости диссертационная работа Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны полностью соответствует требованиям раздела 2, пункта 9 «Положения ВАК КР о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 - инфекционные болезни, 14.02.02 - эпидемиология.

**Профессор кафедры  
инфекционных болезней  
Кыргызской государственной  
медицинской академии  
им. И.К. Ахунбаева,  
доктор медицинских наук,  
профессор**



*Handwritten signature of G.S. Suranbaeva*

**Г.С. Суранбаева**

