

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
доктор мед. наук, профессор

Крихели Н. И.

« 14 » декабря 2020 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертации Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни» и 14.02.02 «Эпидемиология» (медицинские науки)

### Актуальности темы диссертации.

Дельта-вирусная инфекция широко и повсеместно распространена, особенно в Азиатско-Тихоокеанском регионе - по оценкам экспертов, от 5 до 40% лиц, инфицированных вирусом гепатита В, имеют сопутствующую дельта-вирусную инфекцию. Это заболевание трудно поддается лечению, имеет непрерывное, злокачественное течение, исходом которого является формирование цирроза печени и/или развитие гепатоцеллюлярного рака, что обуславливает раннюю инвалидизацию и смерть пациентов, зачастую находящихся в трудоспособном возрасте, в силу чего это заболевание остается серьезной проблемой для здравоохранения многих стран мира. С момента открытия вируса гепатита дельта проведено много исследований, посвященных эпидемиологическим закономерностям распространения этого заболевания, опубликованы работы, посвященные его диагностике и клиническим проявлениям. Вместе с тем, генетическое разнообразие

КР ССМ «Алдын алуучу медицина» ИФБ	НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР
ИСН/ИНН 02601198810013	
« 15 » декабря 2020 ж.г.	
Вхд. № 04/8-105	Индекс 720005
г. Бишкек	

вируса гепатита дельта, исследование которого стало возможным с развитием молекулярно-биологических методов, изучено недостаточно, особенно в отдельных регионах мира, в частности в Кыргызской Республике. Кроме того, чрезвычайно важным является исследование эпидемиологического процесса и клинико-лабораторных особенностей современного течения этого заболевания, что, несомненно, создаст новые возможности для эффективной борьбы с дельта-вирусной инфекцией. Поэтому тема исследования, посвященного изучению эпидемиологии, клиники и лечению вирусного гепатита D в Кыргызской Республике является весьма актуальной.

#### **Научная новизна исследования.**

В Кыргызской Республике 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 вируса гепатита В у 25% обследованных лиц.

Впервые установлено, что 45% HBsAg - позитивных лиц, инфицированы вирусом гепатита D с преимущественным распространением среди мужчин. Обнаружены высокие показатели смертности и летальности от острого и хронического гепатита В без и с дельта-агентом.

Впервые установлено, что в Кыргызской Республике у взрослых острый гепатит дельта с одинаковой частотой встречается в форме коинфекции и суперинфекции. Коинфекция имеет преимущественно среднетяжелое течение, в то время как при суперинфекции значительно чаще заболевание протекает тяжело. У детей в большинстве случаев острая дельта-инфекция наблюдалась в виде коинфекции с тяжелым течением.

Впервые проведен сравнительный анализ субтипов вируса гепатита В и генотипов вируса гепатита D у больных с хроническим гепатитом дельта. 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 гепатит дельта чаще встречался в активной форме (64%) с высокой вирусной нагрузкой РНК HDV и выраженными нарушениями белково-синтетической функции печени, высокой плотностью печени по данным фиброэластографии и других неинвазивных тестов, позволяющих выявить разную степень фиброза в ткани печени (APRI и FIB-4).

Впервые установлено высокое социальное бремя, наносимое острой и хронической формами гепатита В и гепатита D с учётом показателей смертности и летальности; из 3800

потерянных лет потенциальной жизни 34% было обусловлено гепатитом D. За последние 5 лет отмечен рост общей инвалидности от заболеваний печени с  $8,4\text{‰}$  до  $13,0\text{‰}$  (2013 г. и 2019 г., соответственно) и превалирование доли (89%) лиц с выраженной степенью ограничения возможности (инвалидность 1 и 2 групп). 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 при Правительстве КР на лечение 7391 больных с гепатита В без и с дельта агентом, при условии их вакцинации против вирусного гепатита В за 11,4 млн сом.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Научно-практическая значимость диссертационной работы Ногойбаевой К.А. определяется результатами исследования, которые показали, что тяжелое течение болезни при наличии сочетаний HBV-D1/HDV-1 и клинически значимых мутаций, способствующих развитию цирроза и рака печени и низкого ответа на лечение, требует совершенствования оказываемой медицинской помощи пациентам с гепатитом дельта, прежде всего, профилактической направленности. Положения, изложенные в Руководстве по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике» (приказ МЗ КР №524 от 20.07.2018 г.) направлены на усиление мер по активному выявлению больных, совершенствование вакцинопрофилактики против вирусного гепатита В, организацию специализированной помощи пациентам с хроническим гепатитом В и гепатитом D и скрининга для своевременного выявления неблагоприятных исходов гепатита дельта - цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, а также на организацию специализированной и паллиативной помощи пациентам с циррозом и раком печени. Изменения, внесённые в рубрикатор системы регистрации выявленных случаев вирусных гепатитов и их осложнений, способствуют ранней диагностике и своевременному доступу к специализированной помощи соответствующим категориям больных. Рассчитанный социально-экономический ущерб, нанесённый гепатитом В и гепатитом D, экономическая оценка эффективности затрат на вакцинацию взрослых лиц против вирусного гепатита В использованы при разработке оптимальной стратегий борьбы с парентеральными вирусными гепатитами В и D в Кыргызской Республике.

#### **Достоверность результатов работы, степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационное исследование Ногойбаевой К.А. можно охарактеризовать как законченный труд, выполненный на высоком научно-методическом уровне. Достоверность

полученных результатов обусловлена обоснованностью исходных теоретических данных, обеспечена репрезентативными объёмами групп наблюдения, однородностью групп сравнения, строгим соблюдением дизайна исследования, достаточным количеством и длительностью наблюдения (ретроспективный анализ истории болезни 115 больных с острым гепатитом В с дельта агентом и 327 больных с хроническим гепатитом В с дельта агентом, из которых 238 пациентов получили стационарное лечение в период 1998 -2018 гг. и 105 пациентов - амбулаторное лечение). Результаты анализа динамики многолетней заболеваемости детей и взрослых, показателей смертности и летальности опираются на данные системы эпидемиологического надзора за острым и хроническим гепатитом В без и с дельта агентом с 1998 г. по 2018 гг. Клинико-лабораторные особенности течения острого и хронического гепатита В с дельта агентом в зависимости от формы болезни (коинфекция и суперинфекция) исследованы у детей и взрослых на основании ретроспективного изучения медицинских карт и проспективного наблюдения пациентов. Кроме того, автором проанализированы особенности течения заболевания в зависимости от генотипической характеристики возбудителя.

Полученные данные позволили внести изменения в систему регистрации выявленных случаев вирусных гепатитов и их осложнений. Так, рубрика «Носитель вируса гепатита В (HBV)» изменена на «Хронический гепатит В», в государственную отчетную форму включена форма №1 «Цирроз печени в исходе гепатита В, С и D», «Гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) в исходе гепатита В, С и D». Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированы результатами молекулярных-биологических, эпидемиологических и клинических исследований. В частности, циркулирующие на территории страны субтипы генотипа D HBV (D1, D2, D3) и генотипы вируса D (HDV-1 и HDV-2) и клинически значимые мутации HBV установлены путем использования молекулярно-генетического исследования образцов крови пациентов с хроническим гепатитом дельта. Полученные автором показатели социального бремени болезни базируются на математическом расчете (с использованием элементов аналитической эпидемиологии) данных по инвалидности и смертности от гепатита В без и с дельта агентом. Экономическое бремя определено путем математического моделирования и прогнозирования с использованием официальных данных по финансовым расходам государственного бюджета за последние пять лет.

Использованные методики, систематизация и статистический анализ полученных данных адекватен поставленной цели и задачам исследования, что определяет достоверность и обоснованность полученных результатов, логично вытекающих из существа исследования, выводов и практических рекомендаций.

### **Структура диссертации, оценка её содержания и завершённость в целом.**

Диссертация изложена в традиционном формате на 286 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований (пять глав), выводы и практические рекомендации. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 62 таблицами. Библиографический указатель литературы включает 240 источников.

Во «Введении» автором представлена актуальность проведенного исследования, цели, задачи исследования, его научная и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» приводятся результаты наиболее значимых исследований по теме диссертации, изложены современные представления о состоянии проблемы вирусных гепатитов В и дельта в мире и в Кыргызской Республике, представлены современные достижения и нерешенные проблемы, касающиеся дельта-гепатита. Автором также приведены обновленные данные по этиопатогенезу гепатита дельта, которые положены в основу стратегии разработки современных схем противовирусной терапии, дана информация об исследованиях, посвященных изучению гепатита дельта в Кыргызской Республике и их результаты. Автор проявляет хорошую осведомленность в изучаемой проблеме и даёт направления для дальнейших исследований.

Глава «Материалы и методы» состоит из шести разделов, включает ретроспективный анализ истории болезни 115 пациентов с диагнозом «Острый гепатит В с дельта агентом», получивших стационарную помощь в Республиканской клинической инфекционной больнице за период 2000-2018 гг., а также подробную характеристику 343 пациентов с диагнозом «Хронический гепатит В с дельта агентом», из которых 238 пациентов получили стационарное лечение в период 2000-2018 гг. и 105 пациентов - амбулаторное лечение. Изучены этиологическая характеристика и эпидемиологические параметры острого и хронического ВГД, ВГВ; проведено ретроспективное и проспективное изучение клинико – лабораторных особенностей острого и хронического гепатита В с дельта-агентом, определено социально-экономическое бремя болезни для страны.

Молекулярно-генетические исследования образцов крови больных с хроническим гепатитом В с дельта агентом проведены на базе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Российская Федерация. Кроме того, автором проанализированы государственные отчетные формы по регистрации заболеваемости, инвалидности и смертности. Подробно описаны методы обследования и лечения, статистические и математические методы, применяемые при анализе

полученных результатов. Методики современны, число наблюдений достаточно для обоснованных выводов и практических рекомендаций.

В главе «Результаты исследования» подробно изложены результаты проведенной работы. Определены циркулирующие в Кыргызской Республике субтипы генотипа вируса гепатита В (D1, D2, D3) генотипы вируса гепатита D (HDV-1 и HDV-2), обнаружены ранее не идентифицированные в мире штаммы HDV которые, включены в международную базу данных GenBank в 2020 году (регистрационный № MN984407-MN984470). Определены клинически значимые мутации HBV и HDV (25%). Проведённые эпидемиологические исследования позволили автору совершенствовать систему эпиднадзора посредством внесения изменений в систему регистрации выявленных случаев вирусных гепатитов В и дельта и их осложнений. Изучены клинико-лабораторные особенности течения острого и хронического гепатита В с дельта агентом в зависимости от формы заболевания (коинфекция и суперинфекция) у детей и взрослых, кроме этого - в зависимости от генотипической характеристики возбудителя, что позволило автору разработать «Алгоритм ранней диагностики острого гепатита В с дельта агентом на амбулаторном и стационарном уровне» и дополнения в нормативно-техническую документацию, регулиующую оказание медицинской помощи больным с гепатитом дельта в Кыргызской Республике. На основании сравнительного анализа показателей смертности и летальности от острой и хронической форм гепатита В без с дельта агентом по данным Государственных форм отчетности и Национального статистического комитета автором рассчитан социально-экономический ущерб, наносимый гепатитами В и дельта здравоохранению страны, а методы математического моделирования и прогнозирования позволили рассчитать экономическую выгоду своевременной и полной вакцинации населения против гепатита В. В заключении к каждой главе автор подводит итог проделанной работы, аккумулируя и подчёркивая полученные данные. Выводы соответствуют поставленным задачам, имеют обоснование и отражают результаты проведенных научных исследований. Ногойбаева К. А. чётко сформулировала основные положения работы, провела сравнительный анализ, выявила корреляционные связи. Рекомендации имеют практическое значение для системы здравоохранения и несомненно повлияют на улучшение качества медицинских услуг, оказываемых пациентам с гепатитом В без и с дельта агентом. Полученные результаты визуализированы 53 рисунками и 62 таблицами, имеются показатели достоверности данных.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на различных научных конференциях. По материалам работы опубликованы 15 статей, из них 4 в

журналах, индексируемых Scopus, 1 - Web of Science, 10 – РИНЦ, при этом, общий балл составил - 325.

Диссертация оформлена согласно требованиям Постановления Президиума Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики №112 от 28.06.2018 г.

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

Диссертационная работа Ногойбаевой К.А. является самостоятельным законченным научно-исследовательским трудом. Содержит результаты молекулярно-генетического исследования вируса гепатита В и D, ретроспективного анализа многолетних данных системы эпиднадзора за острым и хроническим гепатитом В с дельта агентом – показателей заболеваемости, смертности и летальности. Кроме того, определено социальное бремя болезни (число потерянных лет потенциальной жизни, инвалидности, обусловленной заболеваниями печени), экономического бремя болезни (стоимость одного пролеченного случая, общей суммы бюджетного финансирования стационарного лечения пациентов с острым и хроническим гепатитом В без и с дельта агентом в течение пяти лет, суммы экономии затрат на вакцинацию против вирусного гепатита В взрослых лиц), что соответствует паспорту специальности 14.02.02 - эпидемиология. В работу включены результаты анализа клинических и лабораторных данных больных с острым гепатитом В с дельта агентом у детей и взрослых, особенностей течения коинфекции и суперинфекции; проанализирована зависимость течения болезни от субтипов вируса гепатита В и генотипов вируса гепатита дельта и их различных сочетаний, а также клинически значимые мутации вируса гепатита В, что соответствует паспорту специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, в нём отражены основные положения работы, научная новизна, практическая значимость полученных результатов, выводы, рекомендации и степень отражения материала диссертации в публикациях, имеются резюме на кыргызском и английском языках.

#### **Личный вклад соискателя.**

Автором проводились сбор эпидемиологических, клинических, лабораторных и оперативных материалов, статистическая обработка данных, анализ и описание полученных результатов. Рекомендации, разработанные на основе полученных Ногойбаевой К.А. результатов диссертационного исследования, включены в нормативно - технические документы: в клинический протокол «Диагностика, лечение и профилактика вирусного

гепатита В, С и D», утвержденный приказом министерства здравоохранения (МЗ) Кыргызской Республики (КР) №42 от 17.01.2017 г. и «Руководство по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике», утвержденный приказом МЗ КР №524 от 20.07.2018 г.

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

1. Одним из важнейших итогов выполненного молекулярно-биологического исследования вирусов гепатита В, выделенных от больных хроническим гепатитом В с дельта агентом в Кыргызстане, является обнаружение штаммов вируса гепатита В, несущих различные мутации в геноме вируса. Представляется целесообразным в положении, выносимом на защиту, уточнить характер выявленных при секвенировании генома вируса гепатита В мутаций с указанием их локализации.

2. Восприятие полученных автором данных было бы более полным в том случае, если бы заключения, суммированные автором и подводящие итог каждой главе работы, были бы выделены и обсуждены в представленной диссертационной работе в отдельную главу.

В диссертационной работе имеются стилистические погрешности, которые не мешают восприятию работы. Данные замечания носят редакционный характер. Принципиальных замечаний нет.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны по теме «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)», представленная на соискание на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни» и 14.02.02 «Эпидемиология», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная проблема – показаны особенности современного течения дельта-вирусной инфекции и уточнен эпидемический процесс, характеризующий её распространение на территории Республики Кыргызстан, созданы алгоритмы диагностики, лечения и профилактики вирусного гепатита В и дельта, способствующие снижению экономического и социального бремени этого заболевания, имеющего важное значение в клинике инфекционных болезней и в эпидемиологии.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню диссертационная работа Ногойбаевой Калысбубу Асанбековны соответствует критериям, предъявляемым ВАК КР к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, установленных «Положением о порядке присуждения



ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства КР от 30 июля 2014 года №425, 30 июля 2015 года №542, 28 февраля 2017 года №125, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а соискатель Ногойбаева Калысбубу Асанбековна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 - инфекционные болезни, 14.02.02 – эпидемиология.

Диссертационная работа и настоящий отзыв обсуждены на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, протокол №70 от 25.11.2020 г.

Заведующий кафедрой инфекционных болезней  
и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,  
академик РАН  
доктор медицинских наук  
профессор

Ющук Николай Дмитриевич

*Н.Д. Ющук*  
14.12.2020г.

Подпись академика РАН профессора Ющука Н.Д. заверяю.  
Учёный секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
доктор медицинских наук  
профессор



Васюк Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
адрес: г.Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел.: +7 (495) 609-67-00;  
сайт: [www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru); e-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

## Выписка

из протокола заседания кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
№ 70 от 25.11.2020 г.

Присутствовали 28 человек:  
академик РАН, профессор Н.Д. Ющук,  
профессор, д.м.н. Климова Е.А.  
профессор, д.м.н. Знойко О.О.  
профессор, д.м.н. Мартынов Ю.В.,  
профессор, д.м.н. Венгеров Ю.Я.,  
профессор, д.м.н. Максимов С.Л.  
профессор, д.м.н. Тимченко О.Л.,  
профессор, д.м.н. Сундуков А.В.,  
профессор, д.м.н. Филиппов П.Г.,  
профессор, д.м.н. М.М. Гаджикулиева,  
доцент, д.м.н. Нагибина М.В.,  
доцент, д.м.н. Дудина К.Р.  
доцент, к.м.н. Кареткина Г.Н.,  
доцент, к.м.н. Кулагина М.Г.,  
доцент, к.м.н. Ерёмушкина Я.М.,  
доцент, к.м.н. Кускова Т.К.,  
доцент, к.м.н. Кухтевич Е.В.,  
доцент, к.м.н. Мигманов Т.Э.,  
доцент, к.м.н. Огиенко О.Л.,  
доцент, к.м.н. Давыдова И.В.  
ассистент, к.м.н. Аликеева Г.К.,  
ассистент, к.м.н. Митрикова Л.Ц.,  
ассистент, к.м.н. Сафиуллина Н.Х.,  
ассистент, к.м.н. Федькина Ю.А.,  
ассистент, к.м.н. Шутько С.А.  
ст. преподаватель, к.м.н. Гришина Ю.Ю.  
ассистент Михнева С.А.  
ст. лаборант, к.м.н. Розенблюм А.Ю.

Председатель: академик РАН, профессор Н.Д. Ющук  
Секретарь: доцент, к.м.н. Е.В. Кухтевич

**Слушали:** представление диссертационной работы Ногойбаевой К.А. «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук для утверждения внешнего отзыва ведущей организации.

**Выступили:** профессор, д.м.н. Климова Е.А. и профессор Максимов С.Л. которые отметили, что диссертационная работа выполнена на базе профессорского курса инфекционных болезней Кыргызского

государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова.

Гепатит дельта – тяжёлое заболевание, имеющее повсеместное распространение и высокий риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе заболевания, в силу чего это заболевание остается серьезной и актуальной проблемой для здравоохранения многих стран мира.

Целью работы являлось изучение молекулярно-генетических характеристик возбудителя гепатита D, эпидемического процесса и клинико-лабораторных особенностей современного течения этого заболевания для улучшения качества эпидемиологического и клинического надзора за данной инфекцией и снижения экономического и социального бремени гепатита D в Кыргызской Республике.

Исследования Ногойбаевой К.А. позволили установить частоту инфицирования вирусом гепатитом дельта HBsAg-позитивных лиц в Кыргызской Республике и определить удельный вес различных клинических форм дельта-вирусной инфекции, изучить субтипы генотипа D вируса гепатита B и генотипы вируса D. Безусловным достижением автора является обнаружение ранее не идентифицированных в мире штаммов HDV и HBV, которые были включены в GenBank. Кроме того, выявлены клинически значимые мутаций вирусов у обследованных лиц, определен социально-экономический ущерб, наносимый острыми и хроническими формами ГВ и ГD в Кыргызской Республике.

Научно-практическая значимость диссертационной работы Ногойбаевой К.А. определяется приведёнными результатами исследования, работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Использованные методики, систематизация и статистический анализ адекватны поставленным целям и задачам исследования.

**Постановили:** утвердить отзыв ведущей организации на диссертационную работу Ногойбаевой К.А. «Вирусный гепатит D в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечение)» на соискания учёной степени доктора медицинских наук при единогласном голосовании.

Председатель:  
зав. кафедрой инфекционных болезней  
и эпидемиологии  
академик РАН, профессор

Секретарь:  
доцент, канд.мед.наук



Ющук Н.Д.

Кухтевич Е.В.

25.11.2020 г.