

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кутмановой Айнуры Зарылбековны на диссертационную работу Ташполотовой Анаркан Шаболотовны на тему «Клиническая и эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни

### 1. Актуальность темы диссертационного исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 185 миллионов человек в мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), из которых 350 000 ежегодно умирают. По прогнозам, у одной трети людей с хронической ВГС-инфекцией развивается цирроз печени или гепатоклеточная карцинома. Несмотря на высокие уровни распространенности болезни, большинство людей, инфицированных вирусом, не знают о своем статусе. ВГС-инфекция отличается от других хронических вирусных инфекций, тем, что ее можно излечивать с помощью терапии. Для лечения людей, инфицированных вирусом гепатита С, имеется целый ряд лекарственных средств, и с введением новых препаратов показатели эффективности лечения непрерывно улучшаются, предотвращая неблагоприятные исходы. Область разработки терапевтических средств для лечения ВГС быстро развивается, и ряд препаратов находится на разных стадиях разработки. С помощью этих новых препаратов можно успешно лечить более 90% людей с ВГС-инфекцией. Эти препараты эффективны в отношении генотипов, которые ранее с трудом поддавались лечению.

Цирроз печени в исходе ВГС имеет очень высокие темпы прогрессирования, влияя на продолжительность жизни и показатели летальности. В Кыргызской Республике за 10-летний период показатель заболеваемости циррозом печени увеличился в 1,3 раза, что соответственно, привело к росту смертности и инвалидности в 1,2 раза.

Поэтому исследования по изучению эпидемиологии, клинических особенностей, биохимических и иммунологических изменений при циррозе печени в исходе хронического ГС, а также определение терапевтической эффективности противовирусных препаратов прямого действия имеют важное значение для практического здравоохранения, в связи с этим настоящая диссертационная работа Ташполотовой А.Ш. представляется своевременной и актуальной.

КР ССМ «Алдын алуучу медицина» ИФБ	НПО «Профилактическая медицина» МЗ КР
ИСН/ИНН 02601198810013	
« 8 » декабрь 2020 ж.г.	
Вхд. № 04/8-99	Индекс 720005
г. Бишкек	

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

В диссертационной работе Ташполотовой А.Ш. представлены новые научно-обоснованные результаты, совокупность которых имеет научное и практическое значение для практического здравоохранения.

*Предметом исследования* были многолетние (2000-2019) данные Республиканского центра электронного здравоохранения Министерства здравоохранения (МЗ) Кыргызской Республики (КР), Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) МЗ КР, областных центров эпиднадзора, результаты дозорного эпидемиологического надзора, которые представили распространенность цирроза печени в исходе хронического ГС и тенденции роста заболеваемости (в 1,3 раза) по республике с наибольшими показателями в южных регионах. Наряду с этим, также показано увеличение показателей смертности и инвалидности среди трудоспособного населения.

Эпидемиологические исследования установили разнообразные источники заражения пациентов циррозом печени в исходе хронического ГС, при помощи однофакторного анализа установлена связь стоматологических услуг в 35% случаев инфицирования больных.

*Объектом исследования* были 224 больных циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, который был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов биохимического, серологического и вирусологического исследования сывороток крови, а также УЗИ, Фиброскан исследование.

Автором изучена клиническая характеристика цирроза печени в исходе хронического ГС в зависимости от класса Чайлд-Пью и описано многообразие клинических синдромов: астеновегетативный, диспепсический, депрессивный, отечно-асцитический, геморрагический и признаки печеночной энцефалопатии. С помощью биохимических тестов установлены признаки синдрома печеночно-клеточной недостаточности, свидетельствующие о значительном снижении различных функций печени, в первую очередь синтетической, характеризуюсь высоким показателем тимоловой пробы, снижением уровня альбумина, значительным повышением концентрации  $\gamma$ -глобулина на фоне слабой цитолитической активности. Уровень онкомаркера, гепатокарциномы, альфа-фетопротеина (АФП) был чаще повышен у больных с первым генотипом ВГС-инфекции (27,5%). Однако в динамике наблюдения этот показатель имел тенденцию к повышению у всех больных независимо от генотипа ВГС. Выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета было обнаружено у больных циррозом печени класса С по Чайлд-Пью.

Применение противовирусных препаратов прямого действия (Софосбувир+Даклатасвир) в сочетании с Рибавирином показали свою эффективность при циррозе печени в исходе хронического ГС, устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у 96,2% больных, что позволяет отсрочить потребность в трансплантации печени.

Таким образом, по объёму материал диссертационного исследования является репрезентативным и отвечает требованиям доказательности для клинических исследований. Диссертационная работа иллюстрирована наглядными рисунками, диаграммами, таблицами и клиническими примерами, в которых отражены результаты исследования.

### **3. Достоверность и новизна научных положений, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Ташполотовой А.Ш. представляет собой клиническо-лабораторное и эпидемиологическое исследование цирроза печени в исходе хронического ГС, выполненное на достаточном объеме фактического материала и длительном периоде собственного наблюдения (2000-2019 гг.) с применением современных клинико-эпидемиологических, иммунологических и вирусологических методов исследования. Достоверность данных диссертации подтверждена статистическими методами обработки данных.

Автором впервые представлены эпидемиологические аспекты, клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика изменений на разных стадиях цирроза печени в исходе хронического ГС.

Научная значимость работы заключается в том, что автором впервые проведена оценка эффективности противовирусной терапии с применением препаратов прямого действия (Софосбувира и Даклатасвира) при циррозе печени в исходе ХВГС, показавшей устойчивый вирусологический ответ у 96,2% больных, уменьшение степени фиброза печеночной ткани, нормализацию клинико-биохимических и иммунологических показателей организма больного.

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

Практическая ценность данного исследования подтверждается внедрением полученных результатов в практику на республиканском уровне. Результаты исследования доложены на международных, российских,

межрегиональных и региональных научных и научно-практических конференциях.

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

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, литературного обзора, главы, описывающей материалы и методы исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Автореферат составлен в соответствии с существующими правилами, полностью отражает основные положения и соответствует содержанию диссертации. Тексты резюме на кыргызском и английском языках соответствуют изложенному материалу.

По актуальности, поставленной цели и решенным задачам, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов по ведению больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК КР, раздела 2, пункта 10, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

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

Практическая значимость исследования заключается в установлении клинико-биохимических и иммунологических изменений на разных стадиях цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С. Применение противовирусных препаратов прямого действия с (Софосбувира и Даклатасвира) на ранних стадиях цирроза печени позволяет отсрочить потребность в трансплантации печени. Материалы диссертации использованы для разработки клинического протокола «Диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов В, С и D», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР) №42 от 17 января 2017 г. и «Руководства по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в КР», утвержденного приказом МЗ КР №524 от 20 июля 2018 г.

Новизна работы заключается в том, что соискателем впервые представлен эпидемиологический анализ цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С, дана клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика изменений на разных стадиях цирроза печени в исходе ХВГС, проведена оценка эффективности противовирусной терапии с применением препаратов прямого действия (Софосбувира и

Даклатасвира) при циррозе печени в исходе ХВГС, что позволяет отсрочить потребность в трансплантации печени.

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

По материалам диссертации опубликовано 8 научных трудов в республиканских и зарубежных изданиях, выпускаемых издательствами по списку, утвержденному Высшей аттестационной комиссией Кыргызской Республики (ВАК КР). Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на республиканских и международных научно-практических конференциях.

**Замечания и рекомендации** на этапе подготовки отзыва были устранены.

**Заключение:**

Диссертационная работа Ташполотовой Анаркан Шаболотовны на тему «Клиническая и эпидемиологическая характеристика цирроза печени в исходе хронического гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором доказана высокая эффективность эпидемиологического и клинического надзора за циррозом печени в исходе хронического ГС. По актуальности изученной проблемы, новизне, объему исследования, достоверности полученных результатов и практической значимости диссертационная работа Ташполотовой Анаркан Шаболотовны полностью соответствует требованиям «Положения ВАК КР о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Заведующая кафедрой  
инфекционных болезней  
Международной высшей  
школы медицины  
Академического консорциума  
«Международный университет  
Кыргызстана» Министерства  
образования и науки  
Кыргызской Республики  
доктор медицинских наук, профессор

Подпись гр. Кутмановой А.З.  
заверяю: *Му*  
Ст. инспектор отдела кадров МВШМ  
" 7 " декабря 2020г. Мусаева Б.А.



*Му*

А.З. Кутманова