

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора биологических наук Каргановой Галины Григорьевны на диссертационную работу Исаевой Ольги Владиславовны на тему «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02. – «Вирусология».

### Актуальность исследования.

ВГD вызывает тяжелый гепатит у лиц, инфицированных ВГВ, такая двойная инфекция может возникать в результате коинфекции (одновременного заражения ВГВ и ВГD) или суперинфекции (инфицирование ВГD на фоне хронического гепатита В). ВГD отягощает течение вирусного гепатита В и значительно ухудшает прогноз. Наблюдения за больными, инфицированными ВГD, показали, что у пациентов с активным хроническим гепатитом D цирроз печени развивается на 10 лет ранее, чем у пациентов с моноинфекцией ВГВ, и быстрее формируется гепатоцеллюлярная карцинома.

В Российской Федерации о ситуации в отношении дельта-инфекции известно только по результатам отдельных научных исследований, в стране отсутствует ее официальная регистрация, а рекомендации Минздрава РФ по обязательному определению антител к ВГD у больных хроническим ГВ приняты только в 2021 году. Оценить распространенность данной инфекции среди разных групп населения возможно лишь в популяционных исследованиях. Все случаи этого заболевания учитываются в статистике по гепатиту В, что скрывает реальную заболеваемость населения и нагрузку этой инфекции на систему здравоохранения.

Массовая вакцинация населения против ГВ с использованием рекомбинантных вакцин привела к снижению распространенности вируса гепатита В, а также к снижению распространения вируса гепатита дельта. Опыт, накопленный в России и в мире, убедительно свидетельствует о большой эффективности вакцинации против ГВ подростков (прежде всего 12 – 14 лет) в сочетании с проведением иммунизации новорожденных и лиц, составляющих группы риска. Данная ситуация привела к формированию мнения о возможности полного искоренения ХГD и заниженного осознания опасности этой инфекции. Однако заболеваемость ГD по-прежнему регистрируется и, более того, ее уровень не снижается: показатель частоты выявления анти-ВГD остается стабильным среди HBsAg-позитивных лиц не только в странах, ранее считавшихся эндемичными по ГD, но и в Северной Европе, где заболеваемость ГD была в целом низкой. Данные об

эпидемиологической эффективности в отношении гепатита дельта вакцины против гепатита В в эндемичных странах, где число потенциальных источников этого вируса велико, отсутствуют.

Хотя информация о широте распространения гепатита дельта в Российской Федерации ограничена, существующие данные, полученные также при участии диссертанта, свидетельствуют о том, что ВГД относительно редко встречается на территории Европейской части РФ и широко распространен на отдельных территориях Азиатской части страны – в Тыве, Якутии, на Чукотке. Причины широкой распространенности гепатита дельта в определенных регионах РФ остаются до сих пор невыясненными. История распространения вируса на этих территориях, также, как и особенности циркуляции вируса, такие как ведущие пути передачи, факторы риска, формирование семейных очагов, не изучены до сих пор.

Расширение наших знаний о вирусных инфекциях человека, на мой взгляд, показывает важность изучения смешанных инфекций и механизмов сочетанного влияния вирусных агентов на организм человека. В этом смысле сочетанная инфекция вирусов гепатита В и дельта является важной моделью.

Наличие в Российской Федерации регионов с широкой распространенностью дельта-инфекции указывает на необходимость разработки специальных программ по диагностике, профилактике и терапии этой опасной инфекции и определило актуальность данной работы.

Таким образом, **цель** диссертационного исследования Исаевой Ольги Владиславовны - разработка комплекса мер по оптимизации системы диагностики, контроля и профилактики вирусного гепатита дельта, основанного на получении новых фундаментальных знаний об эпидемиологии, генетическом разнообразии и истории распространения возбудителя, клинике этой инфекции в эндемичных регионах Российской Федерации – является крайне актуальной.

**Научная новизна.** На основании многолетних наблюдений автором получены достоверные данные об интенсивности циркуляции ГВ и дельта-инфекции на эндемичных в отношении этих инфекций территориях Российской Федерации: Республики Тыва и Республики Саха (Якутия) и представлены сравнительные изменения в динамике за 10 лет наблюдения.

Установлено значительное снижение и даже прекращение регистрации дельта-инфекции в эндемичных регионах среди поколений, вакцинированных против гепатита В

при рождении. В то же время, показано резкое увеличение частоты коинфекции (В + дельта) за последние 10 лет среди лиц старшего возраста в Республике Тыва.

Впервые показано сохранение в Республике Саха (Якутия) и Республике Тыва циркуляции ВГВ среди вакцинированного при рождении поколения и представлены данные, указывающие на нарушения схемы использования первой и второй доз вакцины как причину этого явления.

Впервые установлено распределение генотипов ВГВ у пациентов с наличием коинфекцией ВГД.

Автором установлено отсутствие взаимосвязи между генотипами вируса ГВ и дельта у коинфицированных пациентов. Впервые показано, что нет преимущественных сочетаний генотипов В и дельта у коинфицированных пациентов на территории, где с одинаковой частотой встречаются генотипы ВГД-1 и ВГД-2 и генотипы ВГВ-А и ВГВ-D.

Впервые при использовании нескольких филогенетических методов анализа в эндемичных регионах Российской Федерации (Республика Тыва и Республика Дагестан) установлены пути передачи вируса гепатита дельта и определены механизмы формирования семейных очагов этой инфекции.

Впервые с помощью филодинамического и филогеографического анализа реконструирована история распространения вируса гепатита дельта в мире и в Российской Федерации в целом, а также определено генетическое разнообразие штаммов ВГД, циркулирующих в отдельных регионах – Республиках Тыва, Саха (Якутия) и Дагестан. Реконструкция истории распространения ВГД в мире выполнена с помощью Байесовского анализа с временной шкалой с использованием полногеномных последовательностей вируса, выделенных в изучаемых регионах РФ в разные годы. На основании данного анализа определено историческое время распространения современных вариантов вируса.

Впервые реконструирована совместная история распространения вирусов ГВ и дельта в эндемичных регионах Российской Федерации.

Впервые на основании филодинамического и филогеографического анализа нуклеотидных последовательностей вируса гепатита дельта, выделенных на территории Республики Дагестан, доказано, что длительная, более 150 лет, циркуляция вируса в регионе привела к формированию эпидемических вариантов, являющихся предками вариантов HDV-1, встречающихся на других территориях РФ.

Впервые определены вирусологические факторы, влияющие на прогрессирование хронического гепатита дельта и его исходы. Полученные в относительно однородной когорте пациентов результаты показали, что основным прогностическим фактором, определяющим риск прогрессирования заболевания печени при гепатите В+Д, является стабильная и активная репликация вируса гепатита дельта, высокий уровень HBsAg и повышенные уровни АСТ являются прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования.

### **Материалы и методы.**

Представленные в диссертационной работе Исаевой Ольги Владиславовны клинические материалы, собранные в различных регионах Российской Федерации от пациентов с хроническим гепатитом В+D (более 700) и более 4000 образцов крови, полученных от условно здорового населения, а также более 200 образцов биологических жидкостей новорожденных и проанализированные медицинские карты демонстрируют масштабность исследования. Используемые вирусологические, эпидемиологические и молекулярно-биологические методы свидетельствуют о высоком методическом уровне работы. Использование современных молекулярно-генетических методов и программ анализа полученных данных позволили автору получить достоверные научные данные.

Полученные в процессе работы результаты и сформулированные выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования. Диссертационное исследование выполнено на современном экспериментальном уровне, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Цели и задачи диссертационного исследования изложены четко и по своей значимости соответствуют уровню исследований, необходимому для представления докторской диссертации. Основные положения и фрагменты диссертации представлялись на международных и российских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 291 странице, иллюстрирована 28 таблицами, 41 рисунком, 2 приложениями. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив по дальнейшему использованию результатов и списка литературы, включающего 381 источник отечественных и зарубежных авторов.

Во введении описаны актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, проблемы, на решение которых

направлена работа, и сформулированы основные цели и задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представлен анализом значительного числа научных статей и посвящен различным аспектам проблемы вирусного гепатита дельта: общим характеристикам, структуре и жизненному циклу вируса, эпидемиологии, анализу происхождения вируса гепатита дельта, лабораторной диагностике, течению и исходам, проблеме лечения заболевания. Описание предполагаемых механизмов подавления репродукции вируса гепатита В в присутствии вируса гепатита дельта было полезно для читателя. Отдельно хотелось бы отметить главу, посвященную недавно открытым родственникам вируса ГД у животных и млекопитающих, что позволило по-новому взглянуть на происхождение вируса гепатита дельта.

В разделе «Материалы и методы» автор достаточно полно описывает все использованные в ходе выполнения работы выборки и методы исследования. В этом разделе при описании когорт пациентов, материалы от которых были использованы в работе, была бы полезна дополнительная информация о наличии или отсутствии ВИЧ инфекции у пациентов. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием самых современных подходов. Разделы «Результаты» и «Обсуждение» содержит описание проведенных автором исследований, полученных результатов и их анализ. Их описание практически изложено в разделе «Новизна исследований», поскольку все данные получены автором впервые.

В итоге работы автором представлены практические рекомендации по сбору информации при взятии клинического материала, необходимой для успешного последующего эпидемиологического и вирусологического анализа.

Материалы диссертационного исследования Исаевой Ольги Владиславовны использованы при подготовке методических рекомендаций Минздрава Российской Федерации «Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых» (2021 год).

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» нет. Имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. Были ли среди пациентов, материалы от которых были использованы в работе, люди с ВИЧ инфекцией. Есть у автора или литературные данные о том, как ВИЧ инфекция может повлиять на распространение и исход гепатитов В и Д.

2. Среди больных гепатитом В и Д было значительно больше женщин. Есть ли какие-либо данные, объясняющие такое явление?
3. На основании филогенетических данных для вирусов, изолированных от родственников в Дагестане, делается вывод о внутрисемейном заражении. Какие механизмы передачи предполагаются в этом случае?

**Таким образом,** диссертационная работа Ольги Владиславовны Исаевой «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» является законченной научной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и имеющей не только фундаментальное, но и большое практическое значение. Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14, установленным Положением «О порядке присуждения ученых степеней», утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к кандидатским и докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – «Вирусология».

**Отзыв подготовил:**

Заведующий лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), профессор, доктор биологических наук (03.02.02 – «Вирусология»), karganova\_gg@chumakovs.su, тел. 8 (495) 841-90-96 (3260)

Карганова Галина Григорьевна

Подпись проф., д.б.н. Каргановой Г.Г. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), кандидат биологических наук

«5»  2022 года



А.В. Белякова

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), тел./факс 8 (495) 841-90-02; 8 (495) 549-67-60; 8 (495) 841-93-21. e-mail: sue\_polio@chumakovs.su, <http://www.chumakovs.ru>

Адрес: 108819, город Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1.