

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Исаевой Ольги Владиславовны на тему «ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА В ЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 – вирусология.**

### **Актуальность проблемы**

Диссертационная работа Исаевой О.В. «ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА В ЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» посвящена актуальной проблеме здравоохранения - диагностике, контролю и профилактике тяжелого и быстро прогрессирующего заболевания - вирусному гепатиту D. Вирус гепатита D был обнаружен 45 лет назад, но и сегодня он остается мало изученным. Не решены вопросы профилактики, лечения, прогноза исхода заболевания, вызываемого этим вирусом. Мало данных и о распространённости вируса гепатита D среди различных групп населения, в том числе и в эндемичных районах Российской Федерации, причем не выяснены причины широкого распространения и преимущественные пути передачи вируса в таких регионах. Скудные данные и о взаимодействии макро и микроорганизма при вирусном гепатите D. Многие нерешенные проблемы связаны с отсутствием официальной регистрации данного тяжелого заболевания. Диагностика антител к вирусу гепатита D регламентирована в случае выявления поверхностного антигена и ДНК вируса гепатита В только с сентября 2021 г. с введением в действие санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней". Поскольку вирус гепатита D является сателлитом вируса гепатита В, массовая вакцинопрофилактика вирусного гепатита В, которая проводится уже более 20 лет, привела к уменьшению числа лиц,

восприимчивых к вирусу гепатита D. Однако в эндемичных регионах продолжается активная циркуляция вируса гепатита D и причины данного явления не выяснены. Остаются белым пятном фундаментальные вопросы генетического разнообразия вируса гепатита D, особенности его циркуляции и эволюции на территории Российской Федерации. В свете вышеизложенного, тема работы Исаевой Ольги Владиславовны представляется актуальной и имеющей важное фундаментальное и прикладное значение.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые представлены сравнительные за 10 лет изменения интенсивности циркуляции вирусов гепатита B и D в эндемичных регионах Российской Федерации (Республиках Тыва и Саха (Якутия)). Показана роль вакцинации против гепатита B при рождении, позволяющая снизить, вплоть до прекращения циркуляцию вируса гепатита D среди охваченного вакцинацией населения. В то же время, отмечено увеличение частоты сочетанной инфекции вирусами гепатита B и D в семь раз в возрастной группе 50-59 лет в Республике Тыва и сохранение циркуляции вируса гепатита B у 12-20% лиц моложе 20 лет в Республиках Тыва и Саха (Якутия).

Впервые установлено распределение циркулирующих генотипов вирусов гепатита B и D в эндемичных регионах Российской Федерации и отсутствие преимущественных сочетаний определенных генотипов этих вирусов у инфицированных пациентов. Определены механизмы формирования семейных очагов гепатита D.

Автор впервые с помощью филодинамического и филогеографического анализа реконструировал историю распространения вируса гепатита D в мире и в Российской Федерации и совместную историю распространения вирусов гепатита B и D в эндемичных регионах России. Показано, что вирус гепатита D был занесен на территорию Российской Федерации не более 200 лет назад, в отличие от вируса гепатита B, который циркулирует уже тысячи лет.

Впервые определены факторы, влияющие на течение и исходы хронического гепатита D, основным из которых является стабильная и активная репликация вируса.

### **Обоснованность используемых методов**

В работе использованы современные вирусологические, молекулярно-биологические и биоинформационные методы, которые соответствуют поставленным задачам и позволили выполнить их в полной мере. Использованы адекватные для получения достоверных результатов выборки и современные методы статистической обработки данных.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в клиническую и организационно-методическую работу ГБУЗ Республики Тыва «Инфекционная больница» и используются в процессе обучения в курсах ДПО и повышения квалификации. Материалы диссертационного исследования использованы при подготовке методических рекомендаций МЗ РФ 2021года «Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых».

Диссертантом установлены особенности и закономерности циркуляции вирусов гепатита D и В в эндемичных регионах на фоне массовой вакцинации против гепатита В, отсутствие корреляции между генотипами этих вирусов. Определены три различные формы протекания хронического гепатита D и основные факторы неблагоприятного исхода заболевания, которыми являются активность репликации вируса гепатита D и поздняя диагностика.

Автор разработал комплекс мер по диагностике, контролю и профилактике вирусного гепатита D, включающий строгий контроль качества и охвата вакцинацией против гепатита В, программы скрининга на наличие этиологических агентов этих инфекций и их маркеров с использованием адекватных современных методов.

## **Полнота изложения диссертации в научной печати**

Результаты исследований опубликованы в 55 печатных работах, из них – 21 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 24 – в материалах международных конференций.

## **Структура диссертации**

Диссертация Исаевой О.В. построена по традиционному плану, изложена на 291 странице и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив по дальнейшему использованию результатов, списка сокращений, библиографического указателя, включающего 38 отечественных и 343 зарубежных источника, и содержит 2 приложения. Иллюстративный материал представлен в виде 41 рисунка, 28 таблиц.

Во введении исчерпывающе охарактеризована проблема, ясно показана актуальность, сформулированы цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, обозначены 11 основных положений, выносимых на защиту.

Первая глава полностью отражает современное состояние изучаемой темы. Обзор читается с интересом, написан хорошим языком, свидетельствует о высокой эрудиции автора в изучаемой проблеме. Подробно описан вирус гепатита D, его структура, жизненный цикл, эпидемиология и лабораторная диагностика гепатита D. Автор, также, уделяет значительное внимание генотипам вируса гепатита D и вируса гепатита В. К положительной стороне обзора можно отнести хорошо и полно изложенные данные о происхождении вируса гепатита D человека и современные сведения о биологических свойствах дельта-подобных вирусов животных. Представлен детальный анализ опубликованных результатов исследований о течении, исходах, новых направлениях в лечении, эффективность которого сегодня не превышает 47%,

и профилактике гепатита D. Отмечено, что проблема вирусного гепатита D, распространенность которого в два раза больше, чем ВИЧ-инфекции, сохраняется и сегодня.

Во второй главе «материалы и методы» представлен объем проведенного исследования, охарактеризованы обследованные группы лиц, сбор и хранение образцов. Подробно описаны серологические и молекулярные методики, филогенетический анализ, методы статистического анализа, которые были использованы в работе.

В третьей главе диссертационной работы Ольги Владиславовны приведены результаты собственных исследований. Представлена динамика распространенности серологических маркеров вирусов гепатита В и D среди условно здорового населения эндемичных регионов Российской Федерации. Выявлено значительное увеличение частоты сочетанной инфекции вирусами гепатита В и D в 2019 г. в Республике Тыва среди лиц старших возрастных групп по сравнению с 2008 г. с 7,4% до 1,6%. Показано, что среди населения, вакцинированного при рождении, отсутствуют случаи выявления поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита D. В то же время, сохраняется циркуляция вируса гепатита В на обследованных территориях, о чем свидетельствует обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к ядерному белку вируса у более 3% и 30% населения, соответственно. Автор связывает этот факт с пробелами в охвате вакцинацией и несвоевременным введением второй дозы вакцины против гепатита В, особенно в г. Якутске, в отличие от сельских регионов.

Отдельная подглава посвящена возможности использования альтернативных материалов для выявления инфицирования вирусами гепатита В и D. Автор объясняет необходимость данного исследования «ограниченными лабораторными ресурсами» в эндемичных по гепатиту D регионах Российской Федерации. Полученные результаты очевидны - возможно использовать для выявления поверхностного антигена вируса

гепатита В сухую каплю крови или слюну, но данные материалы непригодны для обследования на наличие антител к вирусным белкам в связи с высокой вероятностью получения ложноотрицательных результатов.

Особый интерес представляют главы 3.3. и 3.4., посвященные циркулирующим генотипам вирусов гепатита В и D у пациентов из эндемичных регионов и реконструкции истории распространения этих вирусов. Автор показал, что в Республиках Тыва и Дагестан циркулирует только первый генотип вируса гепатита D и два генотипа вируса гепатита В (А и D) с доминированием генотипа D, а в Республике Саха (Якутия) - в равных долях первый и 2b генотипы вируса гепатита D и генотипы А и D вируса гепатита В. Корреляция между генотипами этих вирусов у инфицированных пациентов отсутствует. Реконструкция истории распространения вирусов гепатита В и D на территории России позволила сделать вывод, что распространение предков современных вариантов вируса гепатита D произошло в 19-20 веках, а варианты вируса гепатита В имеют историю эволюции протяженностью несколько тысячелетий.

В разделе «Определение механизмов формирования семейных очагов HDV-инфекции» показано, что в Республике Тыва семейные очаги формировались в результате существования значительного числа источников инфекции и множественных путей передачи, а в Республике Дагестан – от одного источника, что важно для разработки профилактических мер. Кроме того, автор установил, что для достоверной реконструкции внутрисемейной передачи вируса гепатита D могут использоваться не только полногеномные последовательности вируса, но и фрагментов генома (участок R0).

Далее представлены данные течения и исходов хронического гепатита D. В результате проведенного анализа установлено, что основным прогностическим фактором развития гепатита дельта является активная репликация вируса, высокие уровни поверхностного антигена вируса гепатита

В и аспаратаминотрансферазы. Остальные анализируемые анализы не являются информативными, в том числе и ДНК вируса гепатита В.

Раздел «Обсуждение результатов исследований» читается с интересом. Здесь диссертант подтверждает теоретическую и практическую значимость полученных результатов. В заключении работы автор суммирует полученные данные и формулирует меры по разработке контроля за гепатитом дельта в Российской Федерации.

В разделе «Практические рекомендации» автор с целью профилактики вирусных гепатитов В и D рекомендует: строгий контроль качества и охвата своевременной вакцинацией против гепатита В и проведение выборочной проверки уровней антител к поверхностному антигену вируса гепатита В; расширенный скрининг поверхностного антигена вируса гепатита В и обязательное тестировать при его наличии на антитела к вирусу гепатита D; мониторинг вiremии вируса гепатита D и уровней поверхностного антигена вируса гепатита В и аспаратаминотрансферазы для оценки рисков исхода гепатита дельта и выбора тактики лечения; определять серотип вируса гепатита В у пациентов с гепатитом D в связи с низкой вiremией первого и, следовательно, невозможностью генотипирования.

Сформулированные по итогам работы 10 выводов достоверны и обоснованно следуют из полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, являются весомыми, подтверждены полученными результатами. Работа выполнена грамотно и имеет несомненный научный интерес.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической ценности, обоснованности выводов нет. Среди незначительных замечаний можно отметить встречающиеся по тексту опечатки, несоответствие страниц, терминологические неточности, что ни в коей мере не снижает научной и практической значимости работы.

## Заключение

Диссертационная работа Исаевой Ольги Владиславовны на тему «ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА В ЭНДЕМИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» является логически законченной научной работой, самостоятельно выполненной на высоком научном и методическом уровне. Исходя из содержания работы, актуальность, научная новизна и научно-практическая ценность работы бесспорны. Уровень и значимость полученных научных и практических результатов диссертационной работы Исаевой О.В. полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08. 2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней») предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Исаева Ольга Владиславовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.03 Вирусология.

Официальный оппонент  
Заведующий отделом вирусологии,  
отделением инфекционной безопасности трансфузий  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
д.м.н., врач-вирусолог высшей категории

  
Туполева Т.А.

Подпись Т.А.Туполевой заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России  
к.м.н.

Джулакян У.Л.

«10» августа 2022 г.

Почтовый адрес, телефон

Новый Зыковский проезд, д.4, Москва, 125167

тел +7 (495) 612-21-23

факс +7 (495) 612-42-52

E-mail: director@blood.ru



