

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Исаевой Ольги Владиславовны «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации», представленной к защите на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Хронический гепатит D – наиболее тяжелая форма вирусного гепатита, характеризующаяся прогрессирующим течением с быстрым развитием цирроза печени (у 15% пациентов – в течение 2 лет, у 70% – в течение 5–10 лет), высоким риском гепатоцеллюлярной карциномы и смертности от печеночной недостаточности. Вирус гепатита D является дефектным РНК-вирусом, не способным к самостоятельной репликации и трансмиссии в отсутствие поверхностного антигена (HBsAg) вируса гепатита В. Развитие инфекции ВГD возможно только у HBsAg-позитивных пациентов в виде ко-инфекции (при одновременном заражении двумя вирусами) или суперинфекции (при присоединении ВГD к текущей инфекции ВГВ). При этом суперинфекция ВГD приводит к хроническому течению у 90% больных. Актуальность проблемы ХГD обусловлена крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, низкой эффективностью применяемых в качестве единственного метода лечения пегилированных интерферонов (не более 25%) с отсутствием устойчивого ответа на лечение. ХГD является одной из самых тяжелых форм вирусного гепатита, с формированием цирроза печени у большей части пациентов в течение 5–10 лет и отсутствием до недавнего времени эффективной терапии.

За последние два десятилетия прошлого века отмечено значительное снижение распространенности HDV-инфекции, в первую очередь в странах Западной Европы, Юго-Восточной Азии и Турции. Аналогичную картину демонстрировали наблюдения и из других европейских стран, что позволило в конце 90-х годов рассматривать гепатит дельта как исчезающее заболевание, но в новых эпидемиологических исследованиях отмечено изменение ситуации в течение

последнего десятилетия. Одной из причин распространенности HDV-инфекции в регионах Российской Федерации можно назвать отсутствие необходимой настороженности практического здравоохранения. Примером тому может служить отсутствие обязательного тестирования на маркёры гепатита дельта среди больных хроническим вирусным гепатитом В в Российской Федерации, гепатит дельта не относится к регистрируемой инфекции, все случаи этого заболевания учитываются в статистике по гепатиту В. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного тестирования всех больных с HBsAg на HDV, особенно при высокой активности воспаления и наличии цирроза печени.

Распространение вируса на территории Российской Федерации является мозаичным с формированием эндемичных регионов, однако особенности циркуляции вируса в них: ведущие пути передачи, факторы риска, формирование семейных очагов, практически не были изучены до проведения настоящего диссертационного исследования.

Диссертационное исследование Исаевой Ольги Владиславовны, посвящённое анализу особенностей циркуляции вируса гепатита дельта в условиях изменяющейся эпидемиологии сочетанных инфекций и изучению взаимоотношений вирусов, вызывающих гепатит В и дельта, и человеческого организма, позволившее получить новые данные для разработки стратегии борьбы с гепатитом дельта в эндемичных регионах Российской Федерации не вызывает сомнения, а также имеет прикладное значение для отечественного здравоохранения.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывают сомнения. Исследование является завершённым научным трудом, выполненном на высоком методическом уровне с применением современных методов. Работа имеет четкую структуру, охватывает разные аспекты циркуляции ВГД, методы статистической обработки выбраны грамотно и адекватно.

Новизна диссертационного исследования Ольги Владиславовны Исаевой представлена научно обоснованной концепцией особенностей и закономерностей циркуляции HDV и HBV в эндемичных регионах Российской Федерации.

Полученные автором результаты убедительно продемонстрировали, что в поколениях, охваченных вакцинацией против гепатита В при рождении, значительно снижена и даже прекращена циркуляция вируса гепатита дельта. В то же время, отмечено значительное увеличение частоты инфекции, вызванной HDV в старших возрастных группах, среди лиц старше 50 лет. Одним из существенных результатов диссертационного исследования является продемонстрированное сохранение в ряде регионов Российской Федерации циркуляции HBV среди вакцинированного при рождении поколения. Впервые в России автор описывает частое формирование семейных очагов гепатита D, обусловленное реализацией различных путей инфицирования членов одной семьи.

Впервые в диссертационном исследовании Исаевой Ольги Владиславовны получены и депонированы в базе данных GenBank более 100 полногеномных последовательностей вируса гепатита дельта из эндемичных регионов РФ, что внесло значительно большее понимание в изучение проблемы вирусного гепатита дельта в мире.

Особенную проблему представляет поздняя диагностика гепатита D и, обращение за медицинской помощью уже на этапе формирования цирроза печени. Автором впервые при анализе данных динамических наблюдений за уникальной когортой больных вирусным гепатитом дельта установлено, что основным прогностическим фактором, определяющим риск прогрессирования данного заболевания печени, является стабильная и активная репликация HDV, высокие уровни HBsAg, а также АСТ. Важной рекомендацией для практического здравоохранения Исаева О.В. считает определение именно данных маркёров, как достоверных и информативных показателей с точки зрения оценки риска прогрессирования и неблагоприятного исхода дельта-ассоциированного заболевания печени.

Впервые проведенный автором глубокий анализ распространения HDV продемонстрировал продолжающуюся эпидемию инфекции в Российской Федерации. Методами биоинформационного анализа показано, что распространение вируса происходит среди лиц с хронической инфекцией HBV, широкая распространенность которой в ряде регионов страны является причиной продолжающейся циркуляции HDV.

Полученные в диссертации результаты имеют большое значение для понимания патогенеза хронического гепатита дельта и, в конечном итоге, Исаевой Ольгой Владиславовной разработана программа системы контроля за гепатитом D в Российской Федерации, основанная на данных серологических и молекулярно-генетических исследований.

Выводы и практические рекомендации сформулированы автором корректно и основаны на более, чем значительном фактическом материале и полностью соответствуют результатам исследования. Материалы диссертации Исаевой О.В. изложены в 55 печатных работах и доложены на многих научных конференциях, в том числе и международного уровня.

Заключение.

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. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Исаева Ольга

Владиславовна, заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Заместитель директора по научной работе
и инновационному развитию ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н.

Чуланов Владимир Петрович

«04» августа 2022 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (495) 6311515 доб.1011, e-mail: vladimir@chulanov.ru

Адрес места работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.

Тел.: +7 (495) 6311515; e-mail: nmrc@nmrc.ru

Подпись В.П. Чуланова удостоверяю:

Первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

д.м.н.



Самойлова А.Г.