

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
академик РАН, д.м.н., профессор
Тотолян А. А.



2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о диссертационной работе 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. В настоящее время из парентеральных вирусных гепатитов только гепатит В (ГВ) может быть предупрежден средствами специфической профилактики. Массовая вакцинация населения с использованием рекомбинантных вакцин привела к уменьшению распространенности вируса гепатита В (ВГВ), а также к снижению распространения еще одного связанного с ним патогена – вируса гепатита дельта (ВГД). ВГД вызывает тяжелый гепатит у лиц, инфицированных ВГВ, двойная инфекция может возникать в результате коинфекции (одновременного заражения ВГВ и ВГД) или суперинфекции (инфицирование ВГД на фоне хронического гепатита В). ВГД обладает некрозогенным свойством, инфицирование им отягощает клиническое течение ГВ и значительно ухудшает прогноз заболевания. Наблюдения за пациентами, инфицированными ВГД, показали, что активно текущий хронический гепатит D (ГД) трансформируется в цирроз печени на 10 лет быстрее, чем при ХГВ, и быстрее формируется гепатоцеллюлярная карцинома.

В России до настоящего времени отсутствует официальная регистрация дельта инфекции и обязательное определение анти-ВГД у HBsAg-положительных лиц. Оценить

распространенность данной инфекции у разных групп населения возможно лишь в популяционных исследованиях.

До внедрения массовой вакцинации против ГВ распространенность дельта-инфекции у HBsAg положительных лиц была высокой. Так, по данным М. И. Михайлова, в 1988 году антитела к ВГД обнаруживались в крови у 42,5% больных ХГВ, находящихся на лечении в инфекционной больнице Москвы. В исследованиях, проведенных в Российской Федерации (РФ) позднее, показано, что вакцинация вызвала не только снижение заболеваемости ГВ, но и снижение частоты выявления анти-ВГД до 19,5% (у пациентов, прибывших на лечение в клинику Москвы из различных регионов). В развитых странах вакцинация против ГВ, а также меры неспецифической профилактики привели к эффективному контролю за инфекцией, вызванной вирусом ГВ и, как следствие, к резкому сокращению заболеваемости ГД. Опыт, накопленный 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 ХГД и уменьшению осознания опасности этой инфекции. Однако заболеваемость ГД по-прежнему регистрируется и, более того, ее уровень не снижается: показатель частоты выявления анти-ВГД остается стабильным у HBsAg-положительных лиц не только в странах, ранее считавшихся эндемичными по ГД, но и в Северной Европе, где заболеваемость была в целом низкой.

Уровень эндемичности той или иной территории по дельта-инфекции связан с распространенностью ГВ, однако эта связь не является абсолютной, ареалы распространения ВГД не полностью соответствуют распространенности ВГВ. Данные о широте распространения гепатита дельта в Российской Федерации, основанные на частоте выявления анти-ВГД у лиц, положительных по HBsAg, ограничены. Существующие данные 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, так же, как и особенности циркуляции вируса, а именно ведущие пути передачи, факторы риска, формирование семейных очагов, не изучены до сих пор окончательно.

ВГД передается при контакте с кровью или другими физиологическими жидкостями инфицированного человека. Существуют свидетельства о половой передаче вируса, также возможна внутрисемейная передача, являющаяся скрытой формой парентеральной передачи инфекции; она, вероятно, широко распространена в эндемичных по ВГД регионах. Описание механизмов формирования семейных очагов дельта-инфекции мало изучены и не описаны в научной литературе.

В то же время, данные об эпидемиологической эффективности в отношении гепатита дельта вакцины против ГВ в эндемичных странах, где число потенциальных источников этого вируса велико, отсутствуют. Ситуация осложняется тем, что в России тестирование на маркеры гепатита дельта у больных ХГД не является обязательным. Более того, гепатит дельта не относится к регистрируемой инфекции, все случаи этого заболевания учитываются в статистике по гепатиту В, что скрывает реальную заболеваемость населения и нагрузку этой инфекции на систему здравоохранения.

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 ВГД у больных хроническим ГВ приняты только в 2021 году.

Наличие в РФ 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.

В этой связи рецензируемая работа О.В. Исаевой, посвященная разработке комплекса мер по оптимизации системы диагностики, контроля и профилактики ГД, основанного на получении новых фундаментальных знаний об эпидемиологии, генетическом разнообразии и истории распространения возбудителя, клинике этой инфекции в эндемичных регионах РФ является своевременной и актуальной как для медицинской науки, так и клинической практики.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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 циркуляции дельта-инфекции в эндемичных регионах среди поколений, вакцинированных против ГВ при

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

Автором впервые показано сохранение в Республике Саха (Якутия) и Республике Тыва циркуляции ВГВ среди вакцинированного при рождении поколения, а также 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 отсутствуют преимущественные сочетания 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-Д.

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 в РФ 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 HDV 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 РФ.

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 штаммов, 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, является стабильная и активная репликация вируса гепатита дельта. В меньшей степени высокий уровень HBsAg является прогностически неблагоприятным фактором прогрессирования.

Материалы и методы. Представленные в диссертационной работе Исаевой Ольги Владиславовны материалы, собранные в различных регионах РФ от пациентов с хроническим гепатитом В+D (более 700), более 4000 образцов крови, полученных от условно здорового населения, более 200 образцов биологических жидкостей и проанализированные медицинские карты 2200 новорожденных, а также методы, выбранные для выполнения исследования, свидетельствуют о высоком методическом уровне работы. Использование современных молекулярно-генетических методов и программ анализа полученных данных позволили автору получить достоверные научные результаты.

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.

Оценка оформления диссертационной работы. Диссертация построена традиционно, изложена на 292 страницах компьютерного текста, 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.

В рамках работы над диссертационным исследованием автором опубликовано 55 печатных работ, из которых 21 статья – в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание учёной степени доктора биологических наук.

Исследование в основном написано грамотно, материал изложен последовательно и логично, и в целом создаёт хорошее впечатление.

Выводы, представленные автором, полностью отражают результаты собственного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования Исаевой Ольги Владиславовны внедрены в клиническую и организационно-методическую работу ГБУЗ Республики Тыва «Инфекционная

больница», используются в процессе обучения в курсе ДПО и повышения квалификации кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в программе сертификационного курса «Вирусные инфекции, передающиеся половым путем»; «СПИД. Вирусные гепатиты. Оппортунистические инфекции»; «Вирусные инфекции беременных, плода, новорожденных»; «Система биологической безопасности в вирусологических лабораториях»; «Вирусология», а также в учебный процесс кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института РУДН.

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

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Результаты диссертационной работы представлены в докладах на международных и российских научно-практических конференциях, а также конгрессах с международным участием.

Диссертация написана грамотным научным языком. Оформление работы соответствует нормативным и регламентирующим документам. Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию Исаевой Ольги Владиславовны «Гепатит дельта в эндемичных регионах Российской Федерации» нет. Общая оценка диссертационной работы – положительная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа 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 представляет собой новую научную концепцию познания вирусологии и эпидемиологии гепатита дельта в Российской Федерации, что будет способствовать снижению заболеваемости и летальности этой инфекции. Диссертационное исследование можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющее важное научно-практическое значение для вирусологии.

По своей актуальности, объему исследований, методическому уровню, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции Постановлений Правительства РФ №723 от 30.07.2014 г., №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г. «О

внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Исаева Ольга Владиславовна, несомненно заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии по вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», протокол № 3/22 от «26» июля 2022 года.

Заведующая лабораторией вирусных гепатитов Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, д.м.н., профессор
14.01.09 - Инфекционные болезни

Эсауленко Елена Владимировна

Подпись Е.В. Эсауленко заверяю

Ученый секретарь

ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера

к.м.н.



Г.Ф. Трифонова

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14., тел. +7 (812) 233-20-92, +7 (812) 232-84-15,
pasteur@pasteurorg.ru, <https://www.pasteurorg.ru>