

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Михайлова Михаила Ивановича  
на диссертацию Прийма Екатерины Николаевны на тему:

**«Влияние этиотропной терапии и молекулярной гетерогенности вируса  
на клиническое течение острого вирусного гепатита В»,**

представленную к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время, несмотря на применяемые меры вакцинопрофилактики, острый вирусный гепатит В (ОВГВ) регистрируется повсеместно и включён в перечень социально-значимых заболеваний Российской Федерации. Ежегодно в мире от осложнений вирусного гепатита В умирает до 130 000 человек. В связи с тем, что в 95% случаев ОВГВ завершается выздоровлением, противовирусные препараты в его терапии практически не используются. Тем не менее, следует отметить, что у 1–2% пациентов с ОВГВ развивается острая печёночная недостаточность, у 1% – фульминантное течение и в 1–4% случаев тяжёлое течение завершается летально. Для предотвращения развития острой печёночной недостаточности и летального исхода в терапию тяжёлых форм ОВГВ необходимо введение противовирусных препаратов.

Вирус гепатита В, является наиболее изменчивым среди всех ДНК-содержащих вирусов, его длительная эволюция привела к развитию различных генотипов, субтипов и «мутантных» штаммов. Известно, что генотипы/ субтипы, а также мутации в области генома вируса, могут оказывать влияние на течение хронического вирусного гепатита В и на эффективность проводимой этиотропной терапии, вызывая лекарственную резистентность. При ОВГВ до настоящего времени работ, посвящённых данной проблеме недостаточно.

Диссертационная работа Прийма Е.Н. посвящена изучению клинических особенностей и терапии тяжёлых форм ОВГВ с учётом

молекулярной изменчивости вируса. В работе показана эффективность и безопасность использования этиотропной терапии, влияние на неё генотипов и мутаций в pre-core/core областях генома вируса гепатита В.

В этой связи попытка автором охарактеризовать клиническое течение тяжёлых форм ОВГВ с учётом молекулярной гетерогенности вируса, а также научно обосновать необходимость включения в терапию противовирусных препаратов, своевременна и актуальна как для медицинской науки, так и для повседневной клинической практики.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Елены Владимировны Эсауленко в рамках научной темы кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии «Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика автохтонных и завозных инфекционных заболеваний на территории СЗФО 2016-2020 гг. (номер государственной регистрации № 016 02).

Диссертация полностью соответствует шифру специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

### **Научная новизна исследования и научных результатов**

Автором получены новые данные о молекулярно-генетической вариабельности вируса гепатита В у пациентов с ОВГВ при тяжелом течении заболевания и определена её клиническая значимость.

Получены новые данные обосновывающие необходимость использования этиотропных средств в терапии ОВГВ при тяжелом течении заболевания, определена эффективность и безопасность их применения. Это обуславливает научную значимость полученных данных.

Автор впервые на основании сведений, полученных при отдаленном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, перенесших ОВГВ в тяжелой форме и получивших этиотропную терапию, проводит оценку исхода заболевания с подтверждением их выздоровления.

### **Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования**

Полученные автором данные имеют существенное значение как для науки, так и для практической медицины.

Ценность полученных данных заключается в доказательстве эффективности использования противовирусных препаратов в качестве этиотропной терапии тяжёлых форм ОВГВ. Результаты проведенных исследований позволили получить объективную оценку клинической значимости генотипа/субтипа ВГВ и мутаций pre-core/core областях генома вируса при тяжёлом течении ОВГВ. Полученные в ходе исследования данные, обосновывают необходимость оптимизации существующего терапевтического алгоритма ОВГВ при тяжелом течении, с включением препаратов из группы НА, для предотвращения развития осложнений и хронизации инфекционного процесса.

### **Реализация и апробация результатов исследования**

Основные результаты научных исследований автора по теме диссертации опубликованы в 14 печатных работах (из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК).

Результаты диссертационного исследования доложены на: V Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням 25-27 марта 2013 года, г. Москва; Конференции врачей Мариинской больницы 2013 года, г. Санкт-Петербург; Конференции молодых учёных «Перспективы развития медицинской науки и практики» 2014 года, г. Санкт-Петербург; VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням 2015 г., г.

Москва; XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина человек и его здоровье» 2016 г., г. Санкт-Петербург.

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 107», в педагогическом процессе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, а также внесены в проект Федеральных клинических рекомендаций «Острый вирусный гепатит В у взрослых» (2019 год).

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трёх глав собственных данных, заключения и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, из которых первая глава – обзор литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 161 источник (42 на русском и 119 на английском языках). Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 16 рисунками.

Всё вышеизложенное подтверждает научно - практическую значимость рецензируемой работы. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет. Однако, при её рецензировании возникли следующие вопросы:

- Вами установлено, что среди больных с тяжёлым течением гепатита В процент выявления генотипа D составил - 87,5%, субтипа D2 -80,0% и генотипа А -12,5%. Мутантные формы ВГВ в области pre-core/core были

обнаружены в 30%. Каково распределение генотипов, субтипов и мутантных форм у пациентов с лёгким и средне-лёгким течением гепатита В?

- Каково прикладное значение определения генотипов, субтипов и мутантных форм ВГВ в медицинской практике? Какова необходимость внедрения методов молекулярно-генетического анализа для оценки течения и выбора оптимального лечения больных гепатитом В?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Автореферат Е.Н. Прийма полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать **вывод**: диссертация Прийма Екатерины Николаевны на тему: «Влияние этиотропной терапии и молекулярной гетерогенности вируса на клиническое течение острого вирусного гепатита В», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук профессора Эсауленко Елены Владимировны, является завершённой научной квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для инфекционных болезней: Оптимизации тактики терапии острого вирусного гепатита В при тяжёлом течении заболевания с учетом молекулярной гетерогенности вируса.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой

6  
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 –  
инфекционные болезни.

Заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

М.И. Михайлов

Подпись Заведующего лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», д.м.н., проф., член-корреспондента РАН Михайлова М.И. заверяю, Учёный секретарь Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, кандидат медицинских наук



С.Н. Жирова

2020

Дата «30» сентября 2020г.