

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Алексея Батыргараевича Зулькарнаева на диссертационную работу Смоляниновой Анны Дмитриевны «HBV-инфекция у пациентов после трансплантации печени: особенности течения и эффективность противовирусной терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Актуальность темы диссертации

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с циррозом печени. Одной из ведущих причин развития цирроза печени является инфицирование вирусом гепатита В – HBV-инфекция. Длительное персистирование вируса гепатита В в организме человека не только приводит к терминальной стадии фиброза печени, но и повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. В настоящее время существует несколько стратегий борьбы с HBV-инфекцией, в том числе в клинической практике используются высокобарьерные аналоги нуклеоз(т)идов. Однако данная противовирусная терапия широко изучена у пациентов на стадиях заболевания, предшествующих трансплантации печени, а количество исследований посвященных HBV-инфекции у пациентов после трансплантации печени весьма ограничено.

Изучение HBV-инфекции после трансплантации печени представляет интерес не только для пациентов с наличием маркеров инфекции до трансплантации печени, но и для всех реципиентов печени вне зависимости от причины, приведшей к трансплантации. У любого пациента на любом сроке после трансплантации возможно развитие HBV-инфекции *de novo* в силу различных причин. Риск возникновения инфекции также увеличивается в связи с проводимой иммуносупрессивной терапией после трансплантации. Как и для пациентов с исходной HBV-инфекцией, нет единой стратегии

ведения и назначения противовирусной терапии пациентам с HBV-инфекцией *de novo*.

В связи с этим диссертационная работа Смоляниновой А.Д. «HBV-инфекция у пациентов после трансплантации печени: особенности течения и эффективность противовирусной терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является актуальной и представляет большой научно-практический интерес.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Уникальность клинического материала, цель и предмет исследования обуславливают новизну данной работы.

Даны клинико-лабораторная характеристика течения HBV-инфекции после трансплантации печени у пациентов с исходной HBV-инфекцией. Проведена оценка эффективности и безопасности назначения высокобарьерных аналогов нуклеоз(т)идов у пациентов после трансплантации печени.

Впервые проведен анализ выживаемости пациентов с HBV-инфекцией, в том числе 5-летней, после трансплантации печени.

Собраны уникальные данные о пациентах с HBV-инфекцией *de novo*. Продемонстрирована возможность достижения не только авиремии, но и сероконверсии HBsAg при проведении противовирусной терапии у пациентов после трансплантации печени по поводу отличных от HBV-инфекции причин.

Впервые разработан алгоритм ведения пациентов после трансплантации печени с наличием маркеров HBV до оперативного вмешательства. Также данный алгоритм нацелен на своевременное выявление маркеров HBV-инфекции у пациентов после трансплантации по поводу других заболеваний печени.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационная работа обладает высокой научной и практической значимостью. В особенности значимыми для клинической практики являются критерии оценки эффективности противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов.

Практические рекомендации, предложенные Смоляниновой А.Д., могут получить широкое распространение в трансплантационных центрах, так как решают задачи ведения пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени, назначения противовирусной терапии и оценки эффективности и безопасности этой терапии.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование – 310 пациентов, из которых 63 изначально имели маркеры HBV-инфекции и 22 пациента, у которых выявлена HBV-инфекций *de novo* на различных сроках после трансплантации печени. В работе использованы современные и общепринятые клинические и лабораторные методы обследования реципиентов. Выполнен анализ полученных результатов стандартными методами статистической обработки данных. Обоснованность сделанных выводов не вызывает сомнений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Смоляниновой А.Д. написана по классической схеме: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 117 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков и 20 таблиц. Список использованной литературы включает 162 источника, из которых 21 отечественных.

Во «Введении» грамотно сформулирована актуальность исследования, цель и соответствующие ей задачи исследования. Также четко отражены положения, выносимые на защиту, научная и практическая новизна исследования.

Глава «Обзор литературы» достаточно полно отражает историческую справку и современное состояние изучаемой темы. Ясно сформулированы различные подходы к профилактике и лечению HBV-инфекции, отражен мировой опыт применения данных стратегий у пациентов после трансплантации печени. Приведены данные о выживаемости пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени. Обзор литературы представляется достаточно подробным и основывается на современных исследованиях.

Во второй главе описаны «Материалы и методы исследования», представлен дизайн исследования. Лаконично сформулированы критерии оценки клинических и лабораторных данных, обоснованы выбранные вирусологические критерии оценки эффективности противовирусной терапии. Результаты представлены с использованием современных методов статистической обработки данных.

Третья глава посвящена исследованию HBV-инфекции после трансплантации печени у пациентов с наличием инфекции до трансплантации. Глава состоит из 6 разделов, где подробно проанализированы схемы противовирусной терапии до и после трансплантации печени, биохимические параметры эффективности и безопасности противовирусной терапии, влияние различных факторов на достижение одной из целевых точек терапии – сероконверсии HBsAg. Отдельный раздел демонстрирует уникальный анализ 5-летней

выживаемости пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени. Также продемонстрирован наглядный пример рецидива HBV-инфекции у пациента на фоне отмены назначенного лечения после трансплантации печени.

Четвертая глава состоит из 4 основных разделов и посвящена течению HBV-инфекции возникшей *de novo* после трансплантации печени. Проанализированы характеристики пациентов до трансплантации печени, сроки возникновения HBV-инфекции *de novo*, назначение противовирусной терапии данной категории пациентов. Четко определены и проработаны критерии эффективности противовирусной терапии – биохимический, вирусологический и серологический. Проведен анализ этих критериев в зависимости от выбора иммуносупрессивной и противовирусной терапии. Также представлен клинический случай эффективного лечения HBV-инфекции *de novo* у пациента после трансплантации печени по поводу первичного склерозирующего холангита и ретрансплантации печени в связи с развитием холангиопатии с необратимой дисфункцией трансплантата.

В обсуждении результатов исследования анализируются основные результаты исследования в совокупности с литературными данными.

Выводы логически вытекают из анализа полученных результатов, соответствуют поставленной цели и задачам работы.

Практические рекомендации обоснованы полученными результатами, удобны для применения в клинической практике.

Диссертация оформлена грамотно и аккуратно, принципиальных замечаний по существу работы и оформлению диссертации нет.

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертационной работы заслушаны и обсуждены на V Российском национальном конгрессе с международным

участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 27-29 сентября 2021 г.), Научно-практической конференция «Современные подходы к оказанию трансплантационной помощи населению» (Москва, 18-19 февраля 2022 г.). По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, в кратком изложении содержит все результаты, полученные в ходе исследования.

Заключение

Диссертационная работа Смоляниновой Анны Дмитриевны «HBV-инфекция у пациентов после трансплантации печени: особенности течения и эффективность противовирусной терапии» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором решена важная научно-практическая задача, а именно, улучшение результатов трансплантации печени у пациентов с наличием HBV-инфекции как до, так и после трансплантации. По актуальности, новизне и значимости научных результатов диссертационная работа Смоляниновой А.Д. полностью соответствует требованиям п.17 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации», утвержденным приказом директора от 12.02.2021 №70/8, предъявляемых

