

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника Герасимовой Ольги Анатольевны на диссертационную работу Смоляниновой А.Д. «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 (ТП) является основным радикальным методом лечения пациентов с циррозом печени, в том числе развившемся в исходе HBV-инфекции. Также существует определенный риск возникновения HBV-инфекции после трансплантации печени у пациентов, ранее не имевших маркеров гепатита В. Несмотря на то, что мировой опыт противовирусной терапии HBV-инфекции насчитывает более 30 лет, ведение реципиентов печени с HBV-инфекцией в посттрансплантационном периоде остается непростой задачей с рядом нерешенных проблем. В отсутствие адекватной противовирусной терапии после трансплантации печени развитие вирусной инфекции в течение 1-2 лет может привести к необратимой дисфункции органа. Единых протоколов ведения реципиентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени до настоящего времени не разработано. Число трансплантаций печени в России неуклонно растет, что обуславливает необходимость разработки собственных протоколов ведения пациентов и назначения им противовирусной терапии в посттрансплантационном периоде. Накопленный опыт ведения реципиентов печени как с исходной HBV-инфекцией, так и с HBV-инфекцией *de novo* в посттрансплантационном периоде во многом является уникальным для РФ и нуждается в изучении и систематизации.

Поэтому актуальность диссертационной работы Смоляниновой А.Д., посвященной изучению особенностям течения и эффективности

противовирусной терапии HBV-инфекции аналогами нуклеоз(т)идов с высоким барьером резистентности у пациентов после трансплантации печени, не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Направление проведенного исследования характеризуется новизной в связи с дефицитом научных данных в отечественной медицинской литературе, посвященных противовирусной терапии HBV-инфекции после трансплантации печени. Впервые дана оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов у реципиентов печени. Охарактеризованы клинико-лабораторные особенности течения HBV-инфекции после трансплантации печени у пациентов с исходной HBV-инфекцией и инфекцией, возникшей *de novo*.

На основании анализа большого объема данных о пациентах с HBV-инфекцией разработан протокол ведения реципиентов печени, позволяющий увеличить выявляемость гепатита В и оценить эффективность противовирусной терапии современными аналогами нуклеоз(т)идов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Данные, представленные в диссертационной работе, позволяют сформировать подходы к ведению пациентов с HBV-инфекцией и назначению противовирусной терапии после трансплантации печени.

Предложенные практические рекомендации направлены на оптимизацию процесса амбулаторного наблюдения реципиентов печени для своевременного выявления рецидива HBV-инфекции или возникновения ее *de novo* и назначения оптимальной противовирусной терапии, что является перспективным направлением для клинической практики и дальнейших исследований.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Исследование проводилось в ФГБУ НМИЦ ТИО им ак. В.И. Шумакова на основании опыта трансплантаций печени, проведенных в период с 2016 по

2021 годы. В диссертационной работе представлена характеристика 63 реципиентов с исходной HBV-инфекцией и 22 с HBV-инфекцией *de novo*. Обоснованность результатов проведенного исследования определяется достаточным объёмом клинических данных, результатом лабораторных исследований, подвергнутых статистическому анализу с использованием современных методов, соответствующих принципам доказательной медицины. Достоверность подтверждается высоким научно-методическим уровнем исследования и логичной интерпретацией полученных результатов, что позволило систематизировать подход к решению изучаемой проблемы.

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

Диссертация Смоляниновой А.Д. построена по классическому принципу, изложена на 117 страницах машинописного текста, включает в себя 4 главы основного содержания, выводы, практические рекомендации. Наглядный и иллюстративный материал представлен 30 рисунками и 20 таблицами. Список использованной литературы включает 21 отечественных и 141 зарубежных источников.

Во введении отражена актуальность исследования, практическая значимость, точно сформулированы положения, выносимые на защиту, и содержится 4 задачи, соответствующих поставленной цели. Научная новизна, отображающая суть диссертационной работы, сформулирована грамотно и лаконично.

Обзор литературы содержит подробный анализ литературных источников, включающих исторически значимые публикации, а также публикации современных отечественных и зарубежных авторов. Представленный обзор позволяет оценить современный уровень проблемы профилактики и лечения вирусного гепатита В в зарубежных центрах и в отечественных программах. Важно отметить, что в настоящее время происходит пересмотр отношения к использованию внутривенного иммуноглобулина, основными препаратами становятся аналоги нуклеозидов

с высоким барьером резистентности: тенофовир и энтекавир. Заключение, завершающее обзор литературы, в полной мере обосновывает необходимость проведения такой аналитической работы.

В главе **материалы и методы исследования** даны подробные характеристики пациентов, включенных в исследование. Материалом исследования стали данные 63 реципиентов с исходной HBV-инфекцией и 22 с HBV-инфекцией, возникшей у пациентов без предшествующих маркеров гепатита В. Описаны методы оценки эффективности, безопасности противовирусной терапии и современного статистического анализа.

Третья глава содержит результаты наблюдения и лечения пациентов с исходной HBV-инфекцией. Характеристики реципиентов до и после трансплантации печени рассмотрены подробно, обосновано назначение противовирусной и охарактеризованы схемы иммуносупрессивной терапии, использовавшиеся у таких пациентов. Эффективность противовирусной терапии высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов оценивалась через 1 месяц, 1, 2, 3, 4 года и 5 лет после трансплантации печени по клиническим, лабораторным и вирусологическим критериям. Проанализированы возможности достижения сероконверсии HBsAg у этой категории пациентов. Установлено, что у пациентов с наличием репликации HBV до трансплантации печени достоверно реже происходила сероконверсия HBsAg в сравнении с теми пациентами, у которых вирус отсутствовал и до трансплантации печени. Несмотря на использование различных схем иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени, высокобарьерные аналоги нуклеотид(з)ов оказались эффективными и в большинстве случаев была достигнута сероконверсия HBsAg, причем при приеме тенофовира она достигалась быстрее, а вариант иммуносупрессии достоверно не влиял на сероконверсию. Коинфекция HDV осложняет течение HBV инфекции, однако, на фоне противовирусной терапии после ТП при сравнении срока сероконверсии HBsAg зависимости от наличия или отсутствия репликации HDV до трансплантации не удалось выявить

статистически значимых различий, у большинства пациентов (82%) с коинфекцией HDV была достигнута сероконверсия. Выживаемость пациентов при проведении противовирусной терапии подтвердила ее эффективность, достигнув через 5 лет после ТП 89,5%.

Четвертая глава посвящена анализу результатов исследования HBV-инфекции *de novo* у реципиентов трансплантата печени, в ней рассмотрены характеристики пациентов до ТП, варианты иммуносупрессивной терапии и сроки возникновения HBV-инфекции. Эффективность противовирусной терапии препаратами с высоким барьером резистентности подтверждена с помощью клинико-лабораторных данных. Энтекавир и тенофовир продемонстрировали примерно сопоставимую эффективность при лечении HBV инфекции *de novo*, такое сравнительное исследование предоставляет клиницисту возможность свободного выбора противовирусного лечения. Так же, как и в случае лечения HBV реинфекции после ТП, автором продемонстрировано отсутствие влияния схемы иммуносупрессивной терапии на сроки достижения авиремии. Безопасность длительной противовирусной терапии подтверждена отсутствием нарушения функции почек.

На основании результатов исследования сформирован протокол ведения пациентов с HBV-инфекцией, получающих противовирусную терапию высокобарьерными аналогами нуклеоз(т)идов после трансплантации печени.

Обсуждение результатов работы демонстрирует способность автора к интерпретации и анализу собственных исследований в сопоставлении с данными различных исследователей. Учитывая объём проведенной работы и современные методы статистической оценки, обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Обсуждены результаты выживаемости пациентов с HBV инфекцией после ТП, обосновано, что увеличение продолжительности жизни трансплантата печени связано с использованием высокобарьерных аналогов нуклеотид(з)ов. Для предупреждения рецидива HBV-инфекции после трансплантации также

эффективны тенфовир и энтекавир. Доказана их безопасность при сочетании с различными вариантами иммуносупрессивной терапии во всех изученных группах пациентов.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы, подтверждены достаточным фактическим материалом с корректным уровнем достоверности. Они демонстрируют, что цель исследования достигнута, противовирусная терапия аналогами нуклеот(з)идов с высоким барьером резистентности после ТП для профилактики и лечения реинфекции HBV эффективна и безопасна, позволяет достичь высоких показателей 1- и 5-летней выживаемости реципиентов и трансплантатов.

Практические рекомендации представлены логично, удобны для практического применения, базируются на полученных результатах работы. Они могут быть использованы в практике врачей-трансплантологов, инфекционистов, гастроэнтерологов.

Диссертация оформлена грамотно и аккуратно, принципиальных замечаний по существу работы и оформлению диссертации нет, обнаруженные минимальные грамматические погрешности не влияют на качество работы в-целом.

В процессе изучения материалов диссертационного исследования у оппонента возникли вопросы, принципиально не снижающие значимости и научной ценности работы Смоляниновой А.Д.:

1. Определялись ли уровни анти-HBs, HBe-Ag до и после трансплантации печени у пациентов с исходной HBV-инфекцией, HBe-Ag в случае инфекции *de novo*?
2. Какими факторами автор может объяснить низкую биохимическую активность вирусного гепатита В *de novo* после трансплантации печени?
3. Учитывая отсутствие единого мнения среди специалистов о пожизненной профилактике рецидива HBV инфекции, какие

рекомендации на основании данной работы, может предложить автор?

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат в полном объеме 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача лечения пациентов с HBV-инфекцией после трансплантации печени противовирусными препаратами с высоким барьером резистентности, контроля эффективности и безопасности данной терапии, что имеет существенное значение для трансплантологии.

По актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Смоляниновой Анны Дмитриевны соответствует требованиям п.17 «Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный

5

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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и соответствует специальности 3.1.14 – трансплантология и искусственные органы, а сама автор, Смолянинова Анна Дмитриевна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантационной хирургии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» МЗ РФ

Герасимова Ольга Анатольевна

Почтовый адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 70
Телефон: 8(812)4396640
Электронная почта: oa_gerasimova@rrcrst.ru
Адрес в сети интернет: <https://rrcrst.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника
Ольги Анатольевны Герасимовой заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРХТ
им. ак. А.М. Гранова» доктор медицинских наук

Бланк О.А.

