

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук, профессор  
Е.В. Ивченко  
«09» августа 2024 г.  
Рег. №4/16/ 663

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научной и практической значимости диссертации Чурбаковой Ольги Владимировны на тему: «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

#### **Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Хронические вирусные гепатиты В и С являются предметом исследования уже многие годы и остаются одной из важнейших медико-социальных проблем. К числу наиболее значимых успехов медицины в борьбе с вирусными гепатитами с полным основанием можно отнести иммунопрофилактику гепатита В, включенную в Национальный календарь профилактических прививок в Российской Федерации и достаточно эффективное этиотропное лечение с использованием разнообразных препаратов. До настоящего времени остается много спорных, недостаточно изученных вопросов диагностики, а результаты лечения вирусных гепатитов не всегда удовлетворяют врачей и пациентов. Основной целью противовирусной терапии является улучшение качества и продолжительности жизни, а также снижение риска развития

неблагоприятных исходов заболевания. Особую актуальность приобретают мероприятия, направленные для проведения оптимизации системы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С.

Целью диссертационной работы Чурбаковой О.В. послужило научно-методическое обоснование эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на основе дифференцированного подхода к назначению противовирусной терапии и территориальных особенностей проявлений эпидемического процесса данных инфекций.

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

Установлено, что среди населения Самарской области в период 1999–2021 гг. достигнуто существенное снижение в 688 раз уровня заболеваемости острым гепатитом В (с  $137,6^{0}_{0000}$  в 1999 г. до  $0,2^{0}_{0000}$  в 2021 г.), по сравнению с Российской Федерацией (в 141,2 раза – с 43,8 до  $0,3^{0}_{0000}$ ). Среди детского населения региона выявлено снижение заболеваемости (в 99 раз) к 2021 г. по сравнению с 1997 г. (с  $19,8^{0}_{0000}$  в 1997 г. до  $0,2^{0}_{0000}$  в 2021 г.). В условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В, заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В среди детей Самарской области снизилась в 36,5 раза – с 7,3 до  $0,2^{0}_{0000}$  в период 2002–2020 гг.

Показано, что темпы снижения заболеваемости острым вирусным гепатитом С в Самарской области выражены более резко, чем в целом по стране, показатель заболеваемости уменьшился в 152,8 раза – с  $38,2^{0}_{0000}$  в 1999 г. до  $0,25^{0}_{0000}$  к 2021 г.. Интенсивность проявлений эпидемического процесса острого вирусного гепатита С среди детского населения Самарской области за 21-летний период наблюдения (1999–2021 гг.) снизилась в 30 раз. Уровни заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 г. имели тенденцию к росту (с  $13,3^{0}_{0000}$  в 1999 г. до  $56,7^{0}_{0000}$  в 2017 г.), с дальнейшим их снижением к 2021 г. до  $20,5^{0}_{0000}$ .

Впервые проведена комплексная оценка клинико-биохимических показателей у детей с хроническим вирусным гепатитом В до, на фоне и после противовирусной терапии, а также в отдаленном периоде в зависимости от ответа на противовирусную терапию. Выявлены выраженная иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена иммунитета и значимый дисбаланс цитокиновой системы.

Проведена сравнительная оценка эффективности различных схем лечения хронического вирусного гепатита В у детей и установлена одинаковая эффективность различных интерферонсодержащих схем противовирусной терапии (моно-интерферонотерапии, комбинированной терапии стандартным Интерфероном с аналогом нуклеозида (Зеффикс)). Показан вирусологический ответ через 48 недель от начала терапии и в катамнезе.

Было проведено наблюдение пациентов с ХВГВ в катамнезе в возрасте от 14 до 25 лет с хроническим вирусным гепатитом В. Давность наблюдения пациентов составила 3-18 лет с момента начала заболевания. Отмечено, что количество больных с высокой и умеренной вирусной нагрузкой уменьшилось, увеличилась доля больных с низкой вирусной нагрузкой в катамнезе по сравнению с пациентами до проведения терапии.

Впервые проведено комплексное динамическое клинико-лабораторное обследование детей с хроническим вирусным гепатитом С и выполнен анализ эффективности различных схем противовирусной терапии. Эффективность схемы пегилированного интерферона в сочетании с Рибавирином была достоверно выше стандартного интерферона и Рибавирина (вирусологический ответ 74,7% против 45,9%). Терапия препаратом прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир) показала 100% эффективность и хорошую переносимость.

Разработаны научно-методологические подходы по оптимизации эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации на основе использования молекулярно-биологических методов, внедрение в практику здравоохранения которых необходимо для

своевременного принятия комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев заболевания, обеспечению эффективного контроля за данными заболеваниями.

Для улучшения качества оказания медицинской помощи в плане диагностики и лечения гепатитов В и С в целях совершенствования мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, следует проводить систематический мониторинг за проявлениями эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С.

Для дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей вирусных гепатитов В и С необходимо предусмотреть оптимизацию учетно-отчетной медицинской документации: формы учета сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях (формы 1, 2), экстренное извещение Ф.0/58/у с внесением условий инфицирования (пути передачи), сведения о контактных.

Необходима ранняя диагностика хронических вирусных гепатитов В и С у детей подросткового возраста современными молекулярно-генетическими методами и последующая ежегодная диспансеризация.

Лечение хронического вирусного гепатита С у детей должно осуществляться препаратами прямого противовирусного действия.

Внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С с использованием молекулярно-генетического мониторинга в целях своевременного принятия комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев заболевания, обеспечению эффективного контроля за данными заболеваниями.

### **Значимость полученных соискателем результатов для практической деятельности**

Изучение особенностей проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарской области выявило высокую актуальность проблемы данных заболеваний, системы их диагностики и лечения не только среди взрослого, но и детского населения.

Предложенные научно-практические подходы, обеспечивающие раннюю диагностику хронических вирусных гепатитов В и С у детей на основании комплекса клинических, биохимических и иммунологических параметров, позволяют улучшить результаты лечения и снизить число осложнений за счет назначения ранней рациональной этиотропной терапии. Изучение различных схем лечения, таких как монотерапия Интерфероном и Интерферон + Зеффикс, детей с хроническим вирусным гепатитом В показало одинаковую эффективность противовирусной терапии – 45,2 и 48,4% соответственно.

Проведенная оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных ХГС показала лучший ответ на лечение препаратом прямого противовирусного действия (Мавирет – 100%) по сравнению с интерферонсодержащими схемами (Интерферон + Рибавирин – 45,9%, Пегилированный Интерферон + Рибавирин – 74,7%).

Предложены практические решения по оптимизации эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав, содержащих результаты собственных исследований, также заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 282 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 66 рисунками, содержит 3 клинических примера. Список использованной литературы включает 429 источников, в том числе 281 отечественных и 148 зарубежных.

Проведены сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусными гепатитами и возможных факторов риска в целом по Российской Федерации и на территории Самарской области за период 1997-2021 гг., а также оценка тенденций заболеваемости вирусными гепатитами В и С, изучение проявлений эпидемического процесса, анализ прививочного анамнеза у заболевших.

Проанализированы клинические и биохимические особенности хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Была проведена оценка состояния клеточного и гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля больных ХВГ до проведения терапии и анализ эффективности различных схем противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей.

Рассмотрены в катамнезе клинические и биохимические особенности хронического вирусного гепатита В у детей. Через 5–7 лет после ПВТ был оценен вирусологический ответ у детей с ХГВ. Проанализирована схема терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с ХГС.

Разработаны научные рекомендации по оптимизации существующей системы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С в части расширения ее информационной подсистемы (эпидемиологический, клинико-диагностический, молекулярно-генетический мониторинги), что позволит оперативно и в полном объеме оценивать эпидемиологическую ситуацию и принимать адекватные ей управленческие решения.

Автореферат грамотно структурирован, написан в соответствии с требованиями ГОСТ, дает полное представление о цели, задачах исследования, методах решения, полученных в ходе диссертационного исследования результатах, полностью соответствует основным положениям научной работы. В автореферате имеются сведения о внедрении положений диссертации.

**Полнота изложения диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Основные положения и результаты диссертационного исследования Чурбаковой О.В. отражены в печатных работах. Основные научные результаты исследования опубликованы в 55 печатных работах, 23 из них – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

## **Личное участие автора в получении результатов диссертационного исследования**

Автором подготовлена комплексная программа диссертационной работы, составлены базы данных, собрана необходимая информация и выполнены исследования, предусмотренные целью и задачами работы. Проведен сравнительный ретроспективный анализ заболеваемости вирусными гепатитами В и С по Самарской области и России в целом, клиническое, иммунологическое обследование детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, математико-статистическая обработка и анализ полученных результатов. Проведена оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом В в катамнезе. Автором полностью проведена аналитическая и статистическая обработка результатов исследования. Автор разработал оптимизированную систему эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Тема, научные положения и выводы диссертации Чурбаковой О.В. соответствуют паспорту научной специальности: специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Основные диагностические и лечебно-организационные подходы, разработанные в диссертации, внедрены в практику здравоохранения Самарской области. Результаты исследований используются в работе Самарского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, городских больниц городов Самары, Тольятти, Новокуйбышевска, Сызрани.

Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедрах детских болезней, инфекционных болезней, педиатрии ИПО ГБОУ

ВПО «СамГМУ Минздрава России», Образовательного Центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к представленной диссертации и автореферату Чурбаковой О.В. на тему: «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии» нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Чурбаковой Ольги Владимировны «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы: повышение эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на основе дифференцированного подхода к назначению противовирусной терапии и территориальных особенностей проявлений эпидемического процесса данных инфекций, что имеет важное социально-экономическое и хозяйственное значение.

Диссертация содержит новые результаты, научные положения и выводы, которые по актуальности, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований подтверждают, что работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Чурбакова Ольга Владимировна, достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) и 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

Диссертация, автореферат и отзыв ведущей организации на диссертацию обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедр инфекционных



болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), общей и военной эпидемиологии, микробиологии и детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания № 27 от 13 августа 2024 года.

Начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) с клиникой инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» - главный инфекционист МО РФ,  
д.м.н. (3.1.22. Инфекционные болезни), профессор



Козлов Константин Вадимович

Профессор кафедры микробиологии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,  
д.м.н. (3.2.2. Эпидемиология), доцент



Малышев Владимир Васильевич

«02» 09 2024 года.

Адрес: 194044, Санкт Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6, литера Ж  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,  
кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) с клиникой инфекционных болезней.

Телефон/факс: 8 (812) 667-71-18; E-mail: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)

Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>

Телефон кафедры (общей и военной эпидемиологии): 8 (812) 292-34-20

Подпись д.м.н., профессора Козлова Константина Вадимовича и д.м.н., доцента Малышева Владимира Васильевича заверяю.

