

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Лялиной Людмилы Владимировны на диссертационную работу Чурбаковой Ольги Владимировны «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

Актуальность темы диссертационной работы

Хронические вирусные гепатиты В и С относятся к социально значимым инфекциям и актуальным проблемам здравоохранения в мире и Российской Федерации. В последнее десятилетие в России отмечается значительное снижение заболеваемости острыми формами гепатитов В и С. Этому способствовали вакцинация против гепатита В с высокими показателями охвата прививками, особенно среди детей и подростков, а также проведение других профилактических и противоэпидемических мероприятий. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами снижается более медленными темпами, что способствует формированию значительного числа источников инфекции и поддержанию эпидемического процесса. В 2023 году в Российской Федерации диагностировано 12394 случая хронического гепатита В (ХГВ) (8,45 на 100 тыс. населения), в том числе 49 случаев среди детей и подростков, и 46406 случаев хронического гепатита С (ХГС) (31,63 на 100 тыс.), из них 350 случаев у детей и подростков, в том числе 42 случая среди детей в возрасте до 1 года, зарегистрировано 207 случаев с летальным исходом среди взрослого населения. В некоторых регионах показатели заболеваемости значительно превышают показатели по стране в целом.

Такая ситуация диктует необходимость дальнейшего изучения клинико-эпидемиологических проявлений хронических вирусных гепатитов, в том числе у детей, и поиска новых более эффективных мер лечения заболевания и профилактики. В настоящее время основой лечения является противовирусная терапия. Стойкое подавление вирусной нагрузки - ключевой фактор профилактики прогрессирования заболевания до стадии цирроза печени или развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Несмотря на то, что проблеме вирусных гепатитов уделяется значительное внимание исследователей в нашей стране и за рубежом, до настоящего времени недостаточно изучены причины прогрессирования инфекционного процесса, нуждаются в дальнейшей разработке более эффективные схемы терапии при хронических вирусных гепатитах В и С,

совершенствование системы мониторинга мутаций лекарственной резистентности вирусов. Актуальными остаются вопросы совершенствования системы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С и гепатоцеллюлярной карциномой, а также методов прогнозирования заболеваемости хроническими вирусными гепатитами взрослого и детского населения.

В связи с изложенным, тема диссертационного исследования Чурбаковой О.В., посвященного повышению эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на основе дифференцированного подхода к назначению противовирусной терапии и изучения территориальных особенностей проявлений эпидемического процесса указанных инфекций является актуальной, своевременной и практически значимой.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на основе комплексного подхода и последовательного применения широкого спектра современных методов эпидемиологической, клинической, иммунологической, молекулярно-биологической диагностики. Эпидемиологические исследования включают анализ данных о заболеваемости вирусным гепатитом В за период 1997-2021 гг. и вирусным гепатитом С за период 1999-2021 гг. в Российской Федерации и Самарской области, проанализировано 1250 карт эпидемиологического обследования очагов вирусных гепатитов В и С, 1250 карт стационарного больного и 1250 амбулаторных карт пациентов, 5120 результатов клинических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований. В работе использованы адекватные методы статистики. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные и обоснованные автором, вытекают из результатов проведенных собственных исследований, которые базируются на достаточном объеме собранного материала.

Научная новизна результатов исследования

В результате проведенного исследования получены новые данные о закономерностях и региональных особенностях вирусных гепатитов В и С. Установлено, что среди населения Самарской области в период 1999–2021 гг. достигнуто снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В в 688 раз, в Российской Федерацией в 141,2 раза. Среди детского населения региона выявлено снижение заболеваемости в 99 раз в 2021 г. по сравнению с 1997 г. В условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В, заболеваемость

хроническим вирусным гепатитом В среди детей Самарской области в период 2002–2020 гг. снизилась в 36,5 раз.

Показано, что темпы снижения заболеваемости острым вирусным гепатитом С в Самарской области более выражены, чем в целом по стране, показатель заболеваемости уменьшился в 152,8 раза к 2021 г. Интенсивность 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 дальнейшим их снижением к 2021 г.

Новые данные получены по результатам сравнительной оценки эффективности различных схем лечения хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Выявлено, что эффективность противовирусной терапии не зависела от генотипа вируса гепатита С. Эффективность схемы Пегилированного Интерферона в сочетании с Рибавирином была достоверно выше, чем стандартного Интерферона и Рибавирина. 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.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическое значение результатов исследования заключается в получении новых данных об особенностях проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С на территории Российской Федерации и региональном уровне на основе данных за более, чем 20-летний период, что позволило обосновать актуальность проблемы диагностики и лечения хронического гепатита у детей и подростков, а также сформулировать предложения по оптимизации эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий.

Предложенные научно-практические подходы, обеспечивающие раннюю диагностику хронических вирусных гепатитов В и С у детей на основании комплекса клинических, биохимических и иммунологических параметров, позволят оптимизировать схемы лечения и снизить число осложнений.

Проведенная оценка эффективности различных схем противовирусной терапии показала лучший ответ на лечение препаратом прямого

противовирусного действия по сравнению с интерфероносодержащими схемами, что позволяет рекомендовать применение данной схемы лечения у детей с хроническим вирусным гепатитом С.

Научно обоснованы направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С на основе расширения информационной подсистемы, использования результатов эпидемиологического, клинико-диагностического и молекулярно-генетического мониторинга, что позволяет оперативно и в полном объеме оценивать эпидемиологическую ситуацию и принимать адекватные ей управленческие решения.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах выполнения диссертационной работы: планирование, организация и реализация исследования, отбор участников, заполнение первичной документации, клиническое обследование пациентов, контроль забора биоматериала и транспортировки его в лаборатории, проведение аналитического обзора мировой литературы, выполнение статистического анализа результатов, их систематизация, подготовка материалов к публикации, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Основные научные результаты исследования опубликованы в 55 печатных работах, 23 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология». В ходе выполнения работы оформлено 3 патента РФ на изобретения и 4 патента на программы для ЭВМ. Материалы работы доложены на Всероссийских и региональных конференциях.

Структура и основное содержание диссертационного исследования

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 6 глав, содержащих результаты собственных исследований, 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.

Во введении автором детально описана актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и основные задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы

указаны аспекты практического использования полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту, личный вклад автора и другие разделы в соответствии с требованиями на оформление диссертационного исследования.

Глава 1 Обзор литературы полно отражает современные взгляды по вопросам этиологии и эпидемиологии вирусных гепатитов В и С, клинко-патогенетическое обоснование противовирусной терапии, состояние иммунной системы у детей с вирусными гепатитами В и С. Анализ литературы показывает, что проблема хронических вирусных гепатитов будет актуальна и в ближайшие десятилетия, что диктует необходимость совершенствования ранней диагностики хронического вирусного гепатита как в первичном звене здравоохранения, так и на этапе оказания специализированной медицинской помощи, а также оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики инфекции. При ведении пациентов актуальным остается вопрос повышения активности иммунной системы, восстановление нарушенных функций, возможности ингибировать развитие вируса в инфицированных клетках. Далее автор подробно анализирует состояние иммунной системы у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С. Показано, что причиной развития хронического рецидивирующего воспалительного заболевания печени может стать гиперреактивность иммунной системы. Нарушения баланса Th1/Th2 – клеток имеет важное значение в иммунопатогенезе хронических гепатитов. В генезе иммунных нарушений уделяется особое внимание действию цитокинов, которые являются медиаторами межклеточных взаимодействий и обладают многообразными физиологическими эффектами. Цитокины, вырабатываемые в печени и циркулирующие в организме, способны принимать участие в контроле вирусной репликации и клеточной пролиферации. Ведущие признаки хронических вирусных гепатитов во многом являются следствием несбалансированной продукции цитокинов. Анализ литературы свидетельствует о масштабности проблемы хронических вирусных гепатитов и наличии нерешенных вопросов.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлена характеристика групп наблюдения, описаны методологические подходы, дизайн исследования, объем выполняемых работ, а также методы, которые были использованы для достижения цели: эпидемиологический, клинический, иммунологический, молекулярно-биологический и статистические.

Глава 3 «Проявления эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Самарской области» посвящена изучению региональных особенностей эпидемического процесса при хронических гепатитах В и С. Сравнительная

оценка динамики заболеваемости острым вирусным гепатитом В на территориях Российской Федерации и Самарской области за период с 1997 г. по 2021 г. в условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В выявила общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся в снижении уровня заболеваемости острой формой этой инфекции и особенности темпов снижения заболеваемости. Результаты изучения динамики, уровней заболеваемости, структуры гепатита С на территориях Российской Федерации и Самарской области также позволили установить общие закономерности и региональные особенности. Эпидемический процесс вирусного гепатита С в Самарской области за период 1999–2021 гг. характеризовался тенденцией к снижению заболеваемости острым вирусным гепатитом С до спорадического уровня. 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 дальнейшим их снижением к 2021 г.

Глава 4 «Клинико-лабораторные особенности хронического вирусного гепатита В у детей» содержит результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с хроническим вирусным гепатитом В в репликативную фазу в возрасте от 3 до 17 лет. Описаны клинические синдромы и биохимические показатели пациентов с ХГВ до проведения терапии. Показано, что у них чаще регистрировалась умеренная степень вирусной нагрузки и положительный HBeAg. Сопутствующие заболевания регистрировали в трех четвертях случаев, среди сопутствующей патологии преобладали болезни желудочно-кишечного тракта.

В Главе 5 «Оценка эффективности противовирусной терапии и иммунологические особенности хронического вирусного гепатита В у детей» проведен сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии ХГВ в двух группах пациентов. Первая группа получала стартовую терапию монотерапию (интерфероном) с оценкой эффективности через 24 недели, в случае неэффективности лечения, назначалась комбинированная схема интерферон+ламивудин. У второй группы пациентов схема интерферон+ламивудин была стартовой. По результатам терапии установлено отсутствие достоверной разницы по уровню вирусной нагрузки и активности АлАТ между группами. Проведен анализ иммунологического статуса у детей с ХГВ и цитокинового профиля.

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

Глава 6 «Клинико-лабораторные показатели у детей с хроническим вирусным гепатитом С» отражает результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования детей в возрасте от 3-х до 17 лет с хроническим гепатитом С в репликативную фазу. Рассмотрена клиническая картина ХГС у детей, а также результаты биохимических исследований до проведения терапии.

Глава 7 содержит оценку эффективности различных вариантов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С, в которой приведены убедительные данные о 100% преимуществе схем на основе препаратов прямого противовирусного действия по сравнению со схемами на основе интерферонотерапии. При этом у абсолютного большинства детей отмечались побочные эффекты, свойственные для интерферонотерапии, чаще гриппоподобный или астенический синдромы. У детей, которые получали препарат прямого противовирусного действия глекапревир/пибрентасвир, имела место 100% эффективность лечения по купированию вирусной нагрузки, исчезновение клинических симптомов при отсутствии побочных эффектов.

В главе 8 «Совершенствование системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С в современных условиях на основе молекулярно-биологических методов» детально излагаются принципы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, выделяются его составляющие, такие как клинико-диагностический и молекулярно-генетический мониторинги, информационная, диагностическая и управленческая подсистемы.

При обсуждении результатов автором проведено обобщение полученных в ходе выполнения диссертационной работы данных, их сопоставление с имеющимися в мировой литературе сведениями.

Апробация результатов

Полученные результаты отражены в 55 научных работах, из них 23 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации по профилю специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология. Результаты исследования доложены и обсуждены на многочисленных научно-практических конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация по поставленным цели, задачам и полученным результатам исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 2, 5 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Вопросы:

1. Какие причины снижения показателей охвата вакцинацией против гепатита В населения Самарской области в 2021 году и как изменилась ситуация по итогам 2023 года?
2. С чем связана выраженная тенденция к росту заболеваемости хроническим гепатитом С в Самарской области до 2017 года и какие мероприятия или иные причины способствовали резкому снижению интенсивности эпидемического процесса к 2021 году?

Заключение

Диссертационная работа Чурбаковой Ольги Владимировны «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии» является завершённой 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 определения территориальных особенностей проявлений эпидемического процесса указанных инфекций, что имеет важное народно-хозяйственное значение. Диссертация имеет практическое значение для совершенствования мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, улучшения качества оказания медицинской помощи в плане диагностики и лечения этих заболеваний.

По своей актуальности, научно-практической ценности, полученных результатов и положений диссертационная работа Чурбаковой О.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к

диссертациям на соискание доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

18.09.2024²

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая лабораторией эпидемиологии
инфекционных и неинфекционных заболеваний
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

Лялина Людмила Владимировна

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, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

ул. Мира, д.14

Тел: (812) 644-63-17

Email: lyalina@pasteurorg.ru

Подпись д.м.н., профессора Лялиной Л.В. заверяю:

Ученый секретарь ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера Роспотребнадзора,

к.м.н.



Трифонова Галина Федоровна