

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Валишина Дамира Асхатовича на диссертационную работу Чурбаковой Ольги Владимировны «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. «Инфекционные болезни» и 3.2.2. «Эпидемиология»

### **Актуальность темы выполненной диссертационной работы**

Вирусные гепатиты В и С остаются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем общественного здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено значимым экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс детского населения. При этом нельзя не признать, что за последнее десятилетие достигнуты несомненные успехи в, частности, в профилактике вирусного гепатита В за счет внедрения на территории Российской Федерации массовой вакцинации и в лечении вирусного гепатита С за счет разработки и применения препаратов прямого противовирусного действия. Стало возможно полное излечение от хронического вирусного гепатита С, однако, применяемые в этих схемах препараты имеют возрастные ограничения, что затрудняет их применение в детской популяции. Именно внедрение в реальную клиническую практику современных препаратов с прямым противовирусным действием позволяет излечить примерно 90% пациентов с ХГС, снизив риск смерти от гепатокарциномы и цирроза печени, а также дальнейшего распространения инфекции в популяции.

Таким образом, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении хронических вирусных гепатитов В и С, остаются нерешенными ряд

вопросов, касающихся совершенствования диагностики и схем лечения этих инфекций у детей.

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

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и практических рекомендаций, сформулированных автором в диссертации, определяется комплексным подходом и применением широкого спектра современных методов (эпидемиологический, клинический, иммунологический, молекулярно-биологический). Используются 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. Представленный материал в полной мере позволяет обосновать основные положения диссертации и сделать заключение о достоверности представленных данных. Выводы диссертации отражают суть выполненной работы, основаны на собственных результатах.

### **Научная новизна выполненной работы**

В результате выполнения диссертационной работы соискателем получены новые данные о закономерностях развития эпидемического процесса более чем за 20-летний период вирусных гепатитов В и С на территориях Российской Федерации и Самарской области.

Автором 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 детей с хроническим вирусным гепатитом В.

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

Впервые проведено комплексное динамическое клинико-лабораторное обследование детей с хроническим вирусным гепатитом С и проведен анализ эффективности различных схем противовирусной терапии. Эффективность схемы Пегилированного Интерферона в сочетании с Рибавирином была достоверно выше, чем стандартного Интерферона и Рибавирина.

Терапия ХГС препаратом прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир) показала 100% эффективность и хорошую переносимость.

Проведена оптимизация существующей системы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С в части расширения ее информационной подсистемы (эпидемиологический, клинико-диагностический, молекулярно-генетический мониторинги).

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

В диссертационной работе автором получены актуальные данные об особенностях проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С на территориях Российской Федерации и Самарской области.

Предложенные научно-практические подходы, обеспечивающие раннюю диагностику хронических вирусных гепатитов В и С у детей на основании комплекса клинических, биохимических и иммунологических параметров, позволяют своевременно назначать терапию и улучшить ее результаты, снизить число осложнений за счет назначения ранней рациональной этиотропной терапии.

Проведенная оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных ХВГС показала лучший ответ на лечение препаратом прямого противовирусного действия по сравнению с интерферосодержащими схемами.

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

### **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.

### **Общая структура и содержание диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану, содержит 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.

Глава «Обзор литературы» состоит из 5 подразделов, освещающая имеющиеся сведения об эпидемическом процессе вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и мире, современные особенности клинического течения и противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей, состояние иммунной системы у детей с хроническим вирусным

гепатитом В, эпидемиологическом надзоре за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации.

В главе 2 «Материалы и методы» указан использованный в работе материал, число проведенных исследований, типы исследований. Охарактеризованы этапы исследования – их пять. В виде схемы дан дизайн исследования. Приведены критерии включения и исключения из исследования. Дана возрастная и гендерная характеристика детей с хроническими вирусными гепатитами. Описаны эпидемиологический, клинический, иммунологический, молекулярно-биологический и статистические методы, использованные при выполнении научной работы.

Глава 3 «Проявления эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Самарской области» содержит анализ динамики эпидемического процесса острого и хронического гепатита В и С за 1997-2021 гг. Автором показано, что за период проведения массовой иммунизации отмечена положительная динамика заболеваемости ХГВ среди детей до 14 лет во всех возрастных группах, среднемноголетний интенсивный показатель заболеваемости острого вирусного гепатита В в Самарской области превысил почти в 2 раза среднероссийские значения. Среднемноголетний интенсивный показатель заболеваемости ХГС в Самарской области также превышает среднероссийские значения, что свидетельствует об интенсивности эпидемического процесса ХГС в регионе в указанные годы.

В главе 4 «Клинико-лабораторные особенности хронического вирусного гепатита В у детей» приведены данные комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с ХГВ в репликативную фазу в возрасте от 3 до 17 лет. 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 клинической картине хронического вирусного гепатита В чаще встречался астенический и болевой синдромы.

В Главе 5 «Оценка эффективности противовирусной терапии и иммунологические особенности хронического вирусного гепатита В у детей» проведен сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии ХГВ у двух групп пациентов. Первая получала стартовую терапию 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. При сопоставлении результатов терапии установлено отсутствие достоверной разницы по уровню вирусной нагрузки и активности АлАТ между группами. Глава содержит 3 клинических примера. В иммунной системе у детей с ХВГВ отмечалась недостаточность Т-клеточного звена иммунитета и выраженный дисбаланс в цитокиновой системе.

Автором 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. В катамнезе 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. У детей с ХГС преобладала умеренная и выраженная вирусная нагрузка, в структуре клинических синдромов преобладали астеновегетативный и абдоминальный болевой синдромы, реже отмечался диспепсический.

Глава 7 содержит оценку эффективности различных вариантов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С, в которой приведено преимущество 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, при этом выделяются его составляющие, такие как клинико-диагностический и молекулярно-генетический мониторинги, 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.

Выводы вытекают из результатов диссертационного исследования и соответствуют поставленным задачам и научным специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология.

Автором предложены научные рекомендации, направленные на дальнейшее совершенствованию лечебно-диагностических, профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также дальнейшего наблюдения детей в катамнезе после проведения препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С для оценки исходов заболевания, представлены перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

## **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.

## **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.

## **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Скажите пожалуйста, были ли побочные эффекты, осложнения от применения препаратов интерферонового ряда, которые обычно бывают?
2. Были ли случаи, когда Вам пришлось из-за этих осложнений отменять препараты интерферонового ряда?

## **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, имеющая важное народно-хозяйственное значение. В данной работе в полном объеме рассмотрена проблема вирусных гепатитов В и С, что позволяет усовершенствовать диагностику и лечение вирусных гепатитов, открывает перспективы решения проблемы эпидемиологического надзора над этими инфекциями.

Диссертация Чурбаковой Ольги Владимировны «Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология по актуальности темы, методическому уровню, объему проведенных исследований, их объективности, практическому значению соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям.

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

12.09.2024 г.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой инфекционных болезней  
с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «БГМУ»  
Минздрава России

Дамир Асхатович Валишин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3  
Тел.: +7 (347) 272-11-60 e-mail: rectorat@bashgmu.ru



*А. Валишин*  
19.09.2024