

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ситникова Ивана Германовича 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 выполненной диссертационной работы

Актуальность темы диссертационного исследования несомненна и определяется сохраняющимся распространением гепатитов В и С, высоким риском хронизации и осложнений инфекционного процесса.

Благодаря реализации широкомасштабных программ по профилактике и лечению вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации, достигнуты успехи в борьбе с этими инфекциями. В наибольшей мере это относится к гепатиту В, массовая вакцинация против которого проводится в нашей стране почти два десятилетия, что привело к снижению заболеваемости как острым, так и хроническим гепатитом более чем в 7 раз.

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В как у взрослых, так и у детей – эффективное и устойчивое подавление репликации вируса для снижения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако следует признать, что до настоящего времени продолжаются поиски эффективных методов лечения ХГВ, обеспечивающих полную элиминацию вируса.

В этиотропной терапии гепатита С в последнее десятилетие достигнут значительный прогресс благодаря разработке и внедрению в клиническую практику высокоэффективных пероральных лекарственных препаратов с прямым противовирусным действием. Согласно многочисленным наблюдениям 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. Одним из препятствий к снижению заболеваемости является недостаточный охват нуждающихся в терапии.

Таким образом, несмотря на значительные достижения в профилактике и лечении хронических вирусных гепатитов В и С, остаются нерешенными ряд вопросов, в первую очередь, касающихся совершенствования схем лечения этих инфекций у детей.

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом проведенных исследований, адекватным методологическим подходом, а также использованием современных статистических методов при обработке результатов. В работе использованы современные биохимические и вирусологические методы, классические клинические методы обследования.

Достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью групп пациентов при достаточной выборке. Эпидемиологическая часть работы основана на анализе статистических данных о эпидемическом процессе вирусных гепатитов В и С в Самарской области и Российской Федерации более, чем за 20-летний период. Клинические разделы включают результаты обследования и лечения детей с хроническим вирусным гепатитом В и гепатитом С. Дизайн исследований на разных этапах различался, отвечая целям и задачам.

Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам, научно обоснованы, статистические достоверны, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным исследованиям, отражают суть работы, соответствуют названию, цели и задачам диссертации.

Научная новизна выполненной работы

На основании ретроспективного анализа за период с 1997 по 2021 гг. установлены региональные особенности проявлений эпидемического

процесса вирусных гепатитов В и С в Самарской области, которые позволят прогнозировать заболеваемость данными инфекциями.

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), 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 у детей с ХГС была достоверно выше, чем стандартного интерферона и рибавирина. Терапия детей с ХГС препаратом прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир) показала 100% эффективность и хорошую переносимость, что позволит назначать препараты прямого противовирусного действия. Обоснована целесообразность дифференцированного подхода к назначению терапии, оптимизирована тактика ведения пациентов с хроническим гепатитом.

Полученные данные об особенностях проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарской области подтвердили высокую актуальность проблемы данных заболеваний, как среди взрослого, так и детского населения.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Научно-практические подходы, разработанные в ходе выполнения диссертации, 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 своевременного и обоснованного назначения этиотропной терапии.

Проведенная оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных ХВГС показала лучший ответ на лечение препаратом прямого противовирусного действия по сравнению с интерфероносодержащими схемами, что позволяет применение препаратов прямого противовирусного действия у больных с ХВГС.

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.

Личный вклад автора

Автором осуществлено планирование, организация и реализация исследования, клиническое обследование пациентов, контроль забора биоматериала и транспортировки его в лаборатории, проведение аналитического обзора литературы, выполнение эпидемиологического и статистического анализа результатов исследования, 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 Российских и региональных конференциях.

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.

Обзор литературы состоит из 5 подразделов, он освещает имеющиеся на сегодняшний день сведения об эпидемическом процессе вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и мире, современных особенностях клинического течения и противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей, состоянии 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» перечислены направления исследования, использованные в каждом случае материалы, указано количество материалов, 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. В заключительной части главы охарактеризованы эпидемиологические, клинические,

иммунологические, молекулярно-биологические 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 более, чем за 20-летний период. 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 острым вирусным гепатитом В Самарской области превысил почти в 2 раза среднероссийские значения. Острота эпидситуации по заболеваемости ОГС определялась возрастной группой детей первого года жизни, что обусловлено реализацией перинатального пути передачи инфекции. Среднемноголетний интенсивный показатель заболеваемости ХГС в Самарской области также превышает среднероссийские значения, что свидетельствует о более высокой 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 ХВГВ 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 77,0%, среди сопутствующей патологии преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, в клинической картине ХГВ чаще встречался астенический и болевой синдромы.

Глава 5 «Оценка эффективности противовирусной терапии и иммунологические особенности хронического вирусного гепатита В у детей» сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии ХГВ у двух групп пациентов. Первая группа детей 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. Полученные при иммунологическом обследовании данные свидетельствуют о Th2-типе иммунного ответа, обнаруженные изменения можно расценивать как проявление несостоятельности функционирования цитотоксических лимфоцитов, что сопровождается активацией продукции ФНО- α макрофагами и повышением уровня апоптоза. Было проведено наблюдение пациентов с ХВГВ в катамнезе в возрасте от 14 до 25 лет с хроническим вирусным гепатитом В. В катамнезе 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 по сравнению с пациентами до проведения терапии. Данная глава содержит 3 клинических примера.

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. В главе дана клинико-лабораторная характеристика ХГС у детей на современном этапе, установлено, что у пациентов преобладала умеренная и выраженная вирусная нагрузка. Показана структура клинических синдромов: преобладали астеновегетативный и абдоминальный болевой синдромы, реже отмечался диспепсический.

Важным завершением раздела работы, касающегося ХГС является глава «Оценка эффективности различных вариантов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С», в которой приведены убедительные данные о эволюции в лечении, а если говорить более

глобально, управлении эпидемическим процессом вирусного гепатита С. Дети получали противовирусную терапию (Интерферон α -2b+Ребетол или Пэгинтерферон α -2b + Ребетол). При этом у абсолютного большинства детей отмечались побочные эффекты, свойственные для интерферонотерапии, чаще гриппоподобный и астенический синдромы. Кроме этого, в 2021г. дети с ХГС получали препарат прямого противовирусного действия глекапревир/пибрентасвир, автором показана 100% эффективность препарата по купированию вирусной нагрузки, исчезновение клинических симптомов при отсутствии побочных эффектов терапии.

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.

Глава «Обсуждение результатов» анализирует и обобщает полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные, а также дает представление об эффективности проводимой терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей и совершенствованию мероприятий по эпидемическому надзору за гепатитами В и С.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

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.

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, заключающейся в повышении 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 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 обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, выводы, которые свидетельствуют о личном вкладе автора в выполненную работу, и характеризуются существенной теоретической и практической значимостью.

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 своей

актуальности научной новизне, практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.2. Эпидемиология.

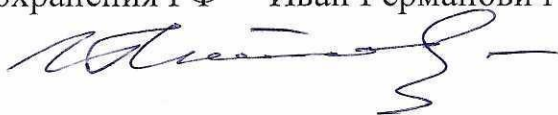
Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных болезней,
эпидемиологии и детских инфекций
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Главный детский инфекционист МЗ и фармации ЯО

Заслуженный работник здравоохранения РФ Иван Германович Ситников
« 23 » августа 2024 г.



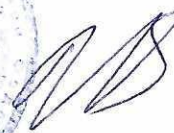
Подпись д.м.н, профессора Ситникова И.Г. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ»

Минздрава России,

д.м.н., профессор Мельникова Ирина Михайловна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7 (485) 250-58-35

e-mail: sitnikov@ysmu.ru

Web-сайт: <https://ysmu.ru>