

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**на диссертацию Захаровой Любови Андреевны на тему «Клинико-патогенетические особенности дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей и прогнозирование осложнений (клиника, патогенез, диагностика, лечение)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия**

**Актуальность избранной темы**

Проблема хронического вирусного гепатита (В, С) и носительства (HBsAg, HCV) остается одной из наиболее актуальной современной педиатрии, так как по-прежнему сохраняется на высоком уровне гипо- и гипердиагностика данных заболеваний.

Основным путем инфицирования при хронических вирусных гепатитах В и С у детей раннего возраста является перинатальный, старшего – парентеральный. В структуре общей заболеваемости вирусными гепатитами хронический вирусный гепатит С занимает лидирующую позицию (60–65%), показатели заболеваемости последних лет указывают на отсутствие существенной динамики (показатель 39,2–39,9 на 100 тыс. населения). Хронический вирусный гепатит С в течение 20–30 лет приводит к развитию цирроза печени и гепатокарциномы (10–40%). Дети, инфицированные вирусом гепатита В (HBV), имеют риск преждевременной смерти от осложнений в 25,0 % случаев; инфицированные вирусом гепатита С (HCV) – в 40,0 %. Несмотря на то, что заболеваемость гепатитом В на современном этапе снижается за счет совершенствования дифференциальной диагностики на ранних этапах болезни, вакцинопрофилактики, общее число детей с хроническим вирусным гепатитом В (5-8%) и носительством (5-10%) продолжает оставаться относительно высоким. Заболеваемость детей гепатитом С не имеет очевидной тенденции к снижению, увеличивается доля детей с хроническим гепатитом С и носительством (80-90%). Кроме того, установлено, что тяжесть болезни, характер течения и исходы обусловлены характером иммунологического реагирования, а не наличием этиологического фактора – конкретного патогена. Кроме того, при попадании вируса в организм продуцируемого интерферона для предупреждения

инфекционного заболевания недостаточно, что является обоснованием использования иммунокорректоров и индукторов интерферона.

Расширение возможностей оценки иммунного статуса организма и более глубокое понимание иммунопатогенеза первичных и вторичных иммунодефицитов в последние годы позволило использовать иммуноактивные препараты в педиатрической практике. Для повышения функциональной активности иммунной системы широко используются иммунокорректоры – препараты, которые модулируют силу иммунного ответа (в 5-10 раз реже формирование хронического вирусного гепатита В и С у детей (<1% против 10%)).

Новым методом лечения заболеваний вирусной этиологии, является индукция собственного (эндогенного) интерферона - образуется высокоактивный собственнос- специфический интерферон, в продукции которого принимают активное участие разные клетки и ткани организма. При этом стимулируются другие механизмы неспецифической резистентности. Так как синтез индуцированного интерферона контролируется организмом, а его концентрация сохраняется более длительное время по сравнению с введением экзогенных интерферонов, индукторы интерферона обладают значительным преимуществом перед препаратами интерферона.

В связи с этим, целью диссертационной работы явилась повышение эффективности реабилитационных мероприятий при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии и носительства (HBsAg, HCV) у детей на основе установленных особенностей патогенетических механизмов, использования предложенных критериев дифференциальной диагностики, подбора оптимальных лечебных препаратов для предупреждения риска пролонгации болезни, развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов.

**В задачи исследования вошли:** проведение ретроспективного анализа особенностей течения острых вирусных гепатитов (В, С) у детей за период 2010–2020 гг; выявление патогенетических особенностей хронических вирусных гепатитов (В, С) в фазе ремиссии и носительстве (HBsAg, HCV) у детей; установление прогностической значимости расчетных показателей общего реактивного потенциала организма; клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля; определение информативности моделей прогнозирования

развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии, используя ROC-анализ и построение ROC-кривых; изучение эффективности использования рекомбинантного интерферона-альфа-2b (подкожно и в виде ректальных суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии в зависимости от возраста.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

Автором впервые для комплексной оценки общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ) использованы расчетные показатели гемограммы, что позволяют оптимизировать информацию о характере воспалительного процесса в организме при хроническом вирусном гепатите (В, С) в фазе ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV).

Впервые разработан алгоритм диагностических критериев, позволяющего выявить болезнь на ранних этапах. Эффективность клеточного и гуморального звеньев иммунитета при HBV- и HCV-инфекции ограничена, а длительное воздействие инфекционного антигена на иммунную систему организма является предпосылкой для развития аутоиммунных реакций, осложнений, неблагоприятных исходов болезни. Объективная оценка клинико-лабораторных параметров у всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV) позволяет выявить наличие воспалительного процесса различной степени выраженности.

Полученные результаты исследования расширяют представление о патогенезе заболевания и факторов, способствующих пролонгации воспалительного процесса, прогнозировании риска развития осложнений, неблагоприятных исходов и необходимости дифференцированного выбора препаратов при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии, носительстве (HBsAg, HCV) у детей.

Предложенный практическому здравоохранению алгоритм дифференцированного подхода к ранней диагностике хронических вирусных гепатитов (В, С), носительства (HBsAg, HCV), к лечению и последующей реабилитации на основе научно-обоснованных критериев комплексной оценки общего реактивного потенциала, процессов тканевой деградации, уровня

эндогенной интоксикации, клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля позволил повысить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, предупредить развитие осложнений, неблагоприятных исходов.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Работа выполнена на репрезентативной группе больных: 186 детей в возрасте 1 мес. – 17 лет включительно (первая группа – хронический вирусный гепатит В – 85, вторая группа – хронический вирусный гепатит С – 59; третья группа – носительство HBsAg – 20; четвертая группа – носительство HCV – 22). Планирование и выполнение работы с учетом принципов доказательной медицины, достаточная информативность современных методов обследования, адекватность математических методов обработки данных, анализ и трактовка полученных результатов свидетельствуют о необходимом научно-методическом уровне работы.

Выводы сформулированы и аргументированы, соответствуют поставленным задачам. Разработанные рекомендации могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Результаты диссертационного исследования широко апробированы на Международных, Всероссийских конгрессах, конференциях.

#### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа Захаровой Л. А. написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, с незначительными грамматическими и стилистическими ошибками в объеме 188 страниц машинописного текста, содержит 27 таблиц и 13 рисунков, которые облегчают восприятие материала.

Список литературы содержит 365 источников, из них 229 кириллицей и 136 латиницей.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка используемой литературы.

**Во введении** представлена актуальность и степень разработанности научной темы исследования, определены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, представлены методология и методы

исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования.

**В обзоре литературы (с.16-38)** включены современные данные об основных вопросах, освещаемых в диссертационной работе. В трех подразделах представлены современные сведения о классификации, особенностях этиопатогенеза, диагностики и лечения вирусных гепатитов (В, С), носительства (HBsAg, HCV). Научный материал раздела изложен четко, последовательно и грамотно.

**Во второй главе (с.39-52, 1 рисунок, 2 таблицы)** дана характеристика контингента обследованных детей, представлен дизайн исследовательской работы, а также описаны использованные методы исследования. Раздел дает полное представление об объеме и последовательности проводимых исследований. Обследован достаточный объем пациентов. Исследовательские методы являются современными, информативными и адекватными поставленным задачам. В диссертационной работе проведена статистическая обработка полученных результатов с использованием современных методов математической статистики, что позволило диссертанту объективно проанализировать достигнутые результаты и сделать соответствующие выводы.

**В третьей главе (с.53-61, 4 табл.)** представлены собственные результаты клинического исследования, где изучались некоторые аспекты клинического течения и исходов острых вирусных гепатитов у детей. Автором установлено, что при сопоставлении клинических параметров при различных формах вирусного гепатита у всех детей не выявлено каких-либо особенностей, которые в начальном периоде заболевания позволили бы дифференцировать разные формы гепатитов. Поэтому лабораторные показатели, в том числе энзимные тесты, не могут быть использованы для дифференциальной диагностики в начальном периоде болезни и это явилось существенным аргументом поиска более эффективных критериев ранней диагностики заболевания.

**Четвертая глава (с.62-67)** посвящена особенностям течения и исходов хронического вирусного гепатита В и С у детей на современном этапе. Приведены результаты статистической обработки с учетом вариантов распределения полученных данных, проанализированы показатели иммунитета, общей реактивности, индексы эндогенной интоксикации, клинических проявлений

хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей. По результатам, изложенным в этой главе, автор обосновывает следующие выводы своей работы. Во-первых, несмотря на удовлетворительное самочувствие у детей в фазе ремиссии хронического вирусного гепатита (В, С) и носительстве (НВsАg, НСV), необходим тщательный сбор анамнеза, комплексное клиничко-лабораторное обследование, которые позволяют определить особенности течения болезни, тяжесть воспалительного процесса в органах и системах с целью проведения адекватной профилактической терапии. Во-вторых, использование комплексной оценки общего реактивного потенциала организма (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), процессов тканевой деградаци и уровня эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, 97 ИРО, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), позволяет расширить возможности получения информации о характере воспалительного процесса в гепатоцитах печени при хроническом вирусном гепатите (В, С) и носительстве (НВsАg, НСV) у детей. Объективная оценка клиничко-лабораторных параметров у всех детей при хроническом вирусном гепатите (В, С) в стадии ремиссии и носительстве (НВsАg, НСV) во многом расширяет возможности выявления воспалительного процесса в гепатоцитах при минимальной активности в сочетании со вторичным иммунодефицитом, что требует мониторинга и проведения профилактической терапии в амбулаторных условиях. Изложенный материал проиллюстрирован 15 таблицами и 7 рисунками, что облегчает восприятие приведенных данных.

**В пятой главе** (с.98-122) диссертант обосновывает дифференцированный подход к терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей. При этом учитываются особенности патогенеза, характера течения, риски возникновения осложнений и исходов этих заболеваний. Так, особенностью клиничского течения хронического гепатита В у детей является, в основном, «мягкое», бессимптомное, нередко неуклонно прогрессирующее с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (взрослый период жизни). Наряду с этим, возможна также длительная персистенция вируса гепатита В, особенно, у детей при перинатальном инфицировании. Отличительной чертой вируса гепатита С является изменчивость и способность к мутации, вирус, как правило, уходит из-под контроля иммунной системы (антитела не обладают защитным действием - это только «маркеры инфицированности»). Особенности естественной резистентности и

иммунологической реактивности, а также компенсаторные возможности организма приводят к тому, что первичная форма болезни приобретает хроническое течение без клинических проявлений.

Учитывая современные представления об основной цели терапии хронических вирусных гепатитов - прекращение вирусной репликации, приводящей к снижению активности специфического воспалительного процесса, автор обосновано считает целесообразным использование в лечении хронических вирусных гепатитов препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b и индуктора эндогенного интерферона. Это, как считает исследователь, позволяет, как бы приостановить патологический процесс в гепатоцитах и улучшить прогноз в результате прямого противовирусного, иммуномодулирующего и антифибротического действия препарата. В тоже время, вопросы этиотропной терапии хронического вирусного гепатита в детском возрасте остаются до конца не решенными. Большинство противовирусных препаратов имеют возрастные ограничения к использованию у детей. Поэтому так актуальна необходимость поиска и разработки новых, альтернативных методов ранней диагностики и назначения адекватной терапии хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей.

Выбор препаратов, проведение противовирусной терапии, наблюдение за детьми в процессе лечения и полученные результаты позволили автору оценить проведенное лечение у всех детей как эффективное, так как был достигнут устойчивый вирусологический ответ у 96,47% детей (ХВГВ) и 98,31% (ХВГС). Этому в значительной степени способствовала своевременная диагностика и адекватность патогенетической терапии с использованием противовирусных препаратов (подкожно, в виде ректальных суппозиторияев, в таблетированной форме) хронических вирусных гепатитов В и С, что в целом позволило достигнуть длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах.

Разработанная диссертантом программа своевременной диагностики, а также особенности наблюдения детей с хроническим вирусным гепатитом В и С в амбулаторных условиях, проиллюстрированы 4 клиническими примерами.

В этой главе самостоятельным разделом представлены результаты катamnестического наблюдения детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в фазе ремиссии. Под наблюдением находился 31 ребенок с хроническим вирусным

гепатитом в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. Среди наблюдаемых детей хронический вирусный гепатит В (ХГВ) был у 19 детей (61,3 %), хронический вирусный гепатит С (ХГС) – у 11 (35,4 %) и микст-инфекция ХГВ и ХГС -1 ребенок (3,2 %). Всем детям дополнительно к базисной терапии была проведена специфическая: рекомбинантный интерферон альфа-2b. На фоне проводимой терапии у всех детей отмечался устойчивый вирусологический, биохимический, иммунологический ответ, наблюдалась длительная ремиссия –  $5,0 \pm 2,5$  лет при отсутствии неблагоприятных исходов болезни.

В «Заключении» (с.123-140) диссертант приводит подробный анализ полученных данных, справедливо считая, что своевременная диагностика и адекватность патогенетической терапии с использованием противовирусных препаратов хронических вирусных гепатитов В и С у детей способствуют достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах. При выборе препаратов необходимо учитывать особенности вирусов гепатита В и С, которые способны длительно сохраняться в гепатоцитах, неэффективность коротких курсов противовирусной терапии, которые редко завершаются формированием стойкого ответа. Для достижения конечной цели необходима элиминация вируса, сероконверсии HBsAg в anti-HBs > 10МЕ/мл, HBeAg в antiHBe, присутствие специфических антител. Наличие у всех детей устойчивого вирусологического ответа является показателем оценки эффективности противовирусной терапии. Однако, как считает автор, необходимо длительное наблюдение – с определением ПЦР ДНК или РНК вируса через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии, затем – ежегодно, а также УЗИ – один раз в год.

Выводы и рекомендации логично вытекают из результатов диссертационного исследования, но, с нашей точки зрения, перегружены фактическими данными.

В «Перспективах дальнейшей разработки темы» диссертант останавливается на том, что разработанная методика обследования и предложенный алгоритм выбора лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в стадии ремиссии позволяет достичь длительной ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах. Но оптимизация лечебной тактики ведения детей с хроническим вирусным гепатитом (В, С) является предметом дальнейших исследований.



Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, замечаний по его оформлению нет.

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 3 публикации, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в изданиях Луганской Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

По результатам диссертации оформлены методические рекомендации «Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей», утвержденные Министерством здравоохранения Донецкой Народной Республики. Подготовлено 1 рационализаторское предложение.

В качестве научной дискуссии вопросы диссертанту:

1. Какова длительность достигнутой ремиссии воспалительного процесса в гепатоцитах после проведенного лечения оптимально выбранными препаратами?
2. Дети с хроническим вирусным гепатитом (В, С) в фазе ремиссии должны находиться на диспансерном учете? И если да, то что может быть рекомендовано (из перечня лечебно-реабилитационных мероприятий) в этот период детям?
3. Санаторно-курортное лечение и определение показаний для направления детей: каких, в какой период и что целесообразно включать в санаторно-курортный комплекс?

### **Заключение**

Диссертационная работа Захаровой Любови Андреевны «Клинико-патогенетические особенности дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей и прогнозирование осложнений (клиника, патогенез, диагностика, лечение)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на достаточном методическом уровне и решающим актуальную для современной

педиатрии проблему повышения эффективности оказания медицинской помощи детям с хроническими вирусными гепатитами (В, С) в фазе ремиссии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Захаровой Л. А. полностью соответствует требованиям, установленным п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02. 2015 г. № 2-13, с изменениями, а ее автор Захарова Любовь Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия.

Директор  
ГБУЗ РК «НИИ детской курортологии,  
физиотерапии и медицинской реабилитации»,  
Заслуженный деятель науки и техники РК,  
д.м.н., профессор

Т.Ф. Голубова

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных Т.Ф. Голубова

Подпись профессора Т.Ф. Голубовой «заверяю»

Инициалы к.м.н.м

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», адрес: Российская Федерация, Республика Крым, 297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6; телефон: 6-16-74, тел/ф (36569) 6-31-28; электронная почта: [niidkifkr@mail.ru](mailto:niidkifkr@mail.ru) ; сайт организации: <https://gbu-niidkfimr.ru/>

