

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

Диссертационная работа Захаровой Любови Андреевны посвящена актуальной и очень важной для практического здравоохранения проблеме педиатрии - вопросам ранней, дифференциальной диагностики и исходов хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Для педиатров амбулаторно-поликлинического звена, особенно важным является сохранение на высоком уровне гипо- и гипердиагностики хронических вирусных гепатитов В и С.

Основным путем инфицирования при хронических вирусных гепатитах В и С у детей является перинатальный. Дети, инфицированные вирусом гепатита В (HBV) в последующем имеют риск преждевременной смерти от осложнений в 25,0 % случаев; инфицированные вирусом гепатита С (HCV) – в 40,0 %.

Различают три фазы хронической HBV-инфекции: а) иммунотолерантная, б) фаза иммунного очищения (иммуноактивная), в) неактивная. Инфицированные дети в раннем возрасте находятся в фазе иммунологической толерантности, наличие «е» – антигена гепатита В (HBeAg), высоким сывороточным уровнем ДНК HBV ($> 10^5$ копий) и нормальными уровнями аланинаминотрансферазы (АлАТ).

На смену иммунотолерантности приходит фаза иммунологического очищения, по сути это и есть хронический гепатит В (повышение уровня сывороточных АлАТ и ДНК HBV, при биопсии печени выявляются признаки хронического гепатита).

Третья фаза неактивности – статус носителя HBsAg свидетельствует об очистке организма от HBeAg и появлении анти-HBe (сероконверсия) и

характеризуется содержанием ДНК HBV в сыворотке крови $< 10^4$ копий/мл, нормальным уровнем АлАТ и минимальной гистологической активностью. Однако у некоторых пациентов в фазе иммунного очищения вирусы гепатита В мутируют, вследствие чего секреция HBeAg подавляется, или он обнаруживается в незначительных концентрациях, тогда как интенсивность вирусной репликации может достигать высоких значений - HBeAg-негативный хронический гепатит В и ассоциируется с более тяжелым поражением печени, по сравнению с HBeAg позитивным гепатитом В.

В структуре поражений печени хронический вирусный гепатит С занимает лидирующую позицию (60–65%), показатели заболеваемости последних 5 лет указывают на отсутствие существенной динамики (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 %).

При возникновении вирусных гепатитов В и С у детей, особенно раннего возраста, признана определяющая роль иммунной системы. Как правило, характер течения болезни и исход обусловлены особенностями иммунологического реагирования организма, а не этиологическим фактором (конкретным патогеном). Расширение возможностей оценки иммунного статуса и более глубокое понимание иммунопатогенеза первичных и вторичных иммунодефицитов при вирусных гепатитах В и С привело к более частому использованию иммуноактивных препаратов. С целью повышения функциональной активности иммунной системы при вирусных гепатитах В и С широко используются противовирусные препараты, иммунокорректоры - модуляторы силы иммунного ответа, что привело к снижению в 5-10 раз (<1% против 10%) формирования хронического вирусного гепатита В и С у детей.

Несмотря на то, что заболеваемость гепатитом В на современном этапе снижается, за счет совершенствования дифференциальной диагностики на ранних этапах болезни, вакцинопрофилактики, общее число детей, больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) продолжает оставаться относительно высоким. Наряду с этим заболеваемость гепатитом С среди

детей не имеет очевидной тенденции к снижению (увеличивается доля детей с хроническим гепатитом С).

Поэтому за счет трудности ранней диагностики, несовершенства терапии, реабилитации и специфической профилактики хронических вирусных гепатитов любой этиологии у детей в будущем следует ожидать увеличения циррозов печени среди взрослых.

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

Диссертацию Захаровой Л.А., следует оценить как законченную научную работу.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные автором теоретические и практические результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о зрелости диссертанта как исследователя, способного качественно анализировать изучаемые явления и оценивать полученные результаты.

Выводы научной работы обоснованы и логически завершают диссертационную работу.

По материалам диссертации 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.

Материалы исследования неоднократно представлены на международных, республиканских научно-практических конференциях и форумах.

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

Результаты исследования внедрены в практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики: государственного бюджетного учреждения «Центр первичной медико-санитарной помощи № 1 г. Макеевки», государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 5 г. Донецка», Центральной городской клинической больницы № 1 города Донецка.

Результаты исследования внедрены в процесс обучения студентов на кафедре детских инфекционных болезней, врачей-интернов, ординаторов по специальности «Педиатрия» и врачей-слушателей цикла повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии № 3 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп пациентов, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Впервые установлено, формирование хронического течения болезни наблюдалось при вирусном гепатите В в 57 % случаев, гепатите С – 51 %. Динамическое наблюдение за 144 детьми с хроническим вирусным

гепатитом (В, С) в фазе ремиссии позволило установить значимость различных факторов в этиопатогенезе заболевания: а) со стороны матери – передача вируса от матери ребенку – 45,8 % (ХВГВ), 18,8 % (ХВГС) случаев, инфицированность в III триместре беременности – в 18,8 % и 6,7 % случаев, соответственно ($p < 0,05$); б) со стороны ребенка – недоношенность, затяжная гипербилирубинемия, отсутствие вакцинации. Перинатальная HBV- и HCV-инфекция у детей протекала преимущественно персистентно с маловыраженными клиническими проявлениями и характеризовалась в последующем формированием первичного хронического вирусного гепатита.

Впервые выявлено, достоверное снижение противовоспалительных интерлейкинов ИФН- α , ИФН- γ на фоне увеличения ИЛ-1 β в 6,0 раз, ИЛ-6 – в 4,8 (ХВГВ); ИЛ-1 β – в 4 раза, ИЛ-6 – в 3,1 раза (ХВГС) по сравнению с показателями условно здоровых детей ($p < 0,05$). При носительстве уровень ИЛ-1 β был в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 2,3 (HBsAg); ИЛ-1 β – в 2,2 раза и ИЛ-6 – в 1,9 раза (HCV) выше по сравнению с показателями условно здоровых детей, что свидетельствует о снижении противовирусной защиты организма ($p < 0,05$).

Впервые применена модель прогнозирования с использованием ROC-анализа и построение ROC – кривых, с помощью которой показана высокая информативность при прогнозировании риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей.

Впервые использование рекомбинантного интерферона альфа-2b (подкожно и в виде ректальных суппозиторий) и индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на этапе реабилитации при хронических вирусных гепатитах (В, С) у детей способствовало достижению длительной ремиссии воспалительного процесса в печени, что подтверждается нормализацией органоспецифических энзимов (АлАТ, АсАТ, коэффициента де Ритиса, ГлДГ, ЛДГ), а также устойчивым вирусологическим ответом спустя 24 недели после окончания лечения у 31,96 % детей и снижение уровня вирусной нагрузки на $2 \log_{10}$ у всех 100 % детей ($p < 0,05$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные данные диссертационной работы позволят оптимизировать дифференциальную диагностику и повысить эффективность реабилитационных мероприятий при хронических вирусных гепатитах (В, С) в фазе ремиссии у детей на основе установленных особенностей патогенетических механизмов для предупреждения риска пролонгации болезни, развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов. Определение и расчет гематологических показателей, своевременный учет клинических проявлений при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей в составе разработанного алгоритма позволят не только их диагностировать на ранних этапах, но и прогнозировать риски развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов. Все эти мероприятия имеют не только теоретическое, но и практическое значение, так как они могут улучшить качество жизни детей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Использованные в диссертационной работе расчетные индексы расширенной гемограммы являются доступными для практикующего врача, позволяют в короткие сроки, не прибегая к сложным инвазивным методам исследования, оценить выраженность интоксикационного синдрома, характер воспалительного процесса. Для своевременного выявления риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при хронических вирусных гепатитах (В, С) и носительстве (HBsAg, HCV) у детей в практике участкового педиатра помогают, разработанные автором, модели прогнозирования с использованием ROC-анализа и построение ROC – кривых.

Предложенный автором алгоритм дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) и носительства (HBsAg, HCV) у детей позволяет оптимизировать дифференциальную диагностику и

повысить эффективность реабилитационных мероприятий на основе установленных особенностей патогенетических механизмов для предупреждения риска пролонгации болезни, развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов, что очень важно для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Структура и объём диссертации. Диссертация Захаровой Л. А. изложена на русском языке на 188 страницах печатного текста (основной объём – 141 страница), включает в себя введение, раздел методологии и методов исследования, 3 раздела собственных исследований, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы. В списке литературы приведено 365 источников, из них 229 - на кириллице и 136 - на латинице. Иллюстрации включают 27 таблиц (3 из которых занимают 4 полных страницы) и 13 рисунков (1 из которых занимает 1 полную страницу).

Во введении диссертантом обоснована актуальность и степень разработанности научной темы, четко обозначены цель и задачи исследования, определены научная новизна, методы исследования и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, оценена степень достоверности представленных данных, перечислено, где проведена апробация и внедрены результаты исследований в практику.

В обзоре литературы представлены современные данные о проблеме вирусных гепатитов, его клиника, диагностика, лечение, осложнения. Научный материал раздела изложен четко, последовательно и грамотно. Автором проработан большой объём отечественных и зарубежных литературных источников.

В разделе материалы и методы исследования обозначены этапы и дизайн исследования, описаны использованные методы исследования, дана

клинико-эпидемиологическая характеристика 144 детей, имеющих, хроническое течение вирусного гепатита В и С.

Методологической основой реализации поставленной цели и решение задач стало проведение оценки состояния детей раннего возраста с помощью изучения состояния естественной резистентности и иммунологической реактивности организма путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала, клеточного и гуморального иммунитета; наличие и степень выраженности эндогенной интоксикации с помощью индексов расширенной гемограммы, тяжести и глубины патологического процесса, протеинограммы, цитокинового профиля, билирубина и его фракций, специфических маркеров инфицированности вирусами В, С.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионных программ MedStat, с применением t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции (r Пирсона), непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Раздел 3 посвящен изучению некоторых аспектов клинического течения и исходов острых вирусных гепатитов у детей.

В 4 разделе представлено течение и исходы хронического вирусного гепатита В и С у детей на современном этапе. Проведен статистический анализ показателей иммунитета, общей реактивности, индексов эндогенной интоксикации, клинических проявлений хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей.

В 5 разделе приводится дифференцированный подход к терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Также представлены результаты катамнестического наблюдения детей с хроническим вирусным гепатитом В, С в фазе ремиссии.

В разделе «Заключение» Захарова Л. А. резюмирует результаты полученных исследований.

Выводы обоснованы, логично вытекают из диссертационного исследования выполненного на современном научно-практическом уровне.

Практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования и могут быть использованы в работе врачей поликлиник, детских инфекционистов, а также в учебном процессе при подготовке специалистов на этапе вузовского и послевузовского образования.

Таким образом, диссертацию Захаровой Л. А. на тему «Клинико-патогенетические особенности дифференциальной диагностики хронических вирусных гепатитов (В, С) у детей и прогнозирование осложнений (клиника, патогенез, диагностика, лечение)» можно считать законченным исследовательским трудом.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются единичные грамматические ошибки, что не уменьшает значимости выполненной работы.

В порядке дискуссии возникло несколько вопросов:

1. В ходе исследования проводилось ли лечение носителей вирусов гепатита В и С?

2. Проводилось ли УЗИ органов брюшной полости обследуемым больным? Если да, то какие результаты получены?

3. Каков процент перехода острого вирусного гепатита в хронический гепатит у обследованных вами пациентов?

ВЫВОДЫ

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 высоком 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.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(по специальности 14.01.08 - педиатрия),
заведующая кафедрой педиатрии
с курсом детских инфекционных болезней
Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
профессор

Н. В. Лагунова

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных

Н. В. Лагунова

Подпись профессора Лагуновой Н. В. «заверяю»

Директор Медицинской академии им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»
профессор



Е. С. Крутиков

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских инфекционных болезней; адрес: Российская Федерация, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; телефон: +7(3652) 554-91; электронная почта: office@ma.cfuv.ru сайт организации: www.ma.cfuv.ru