

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Ястребовой Елены Борисовны на диссертацию Теряевой Марии Алексеевны на тему «Диагностика и прогнозирование фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С у ВИЧ-инфицированных детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22.

Инфекционные болезни

1. Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Теряевой Марии Алексеевны посвящена своевременному выявлению факторов, способствующих формированию фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС) у детей с ВИЧ-инфекцией.

Согласно данным ВОЗ во всем мире к началу 2022 года насчитывалось примерно 38,4 миллиона [33,9–43,8 миллиона] людей, живущих с ВИЧ, из них 1,5 миллиона [1,1–2,0 миллиона] человек заразились ВИЧ в 2021 году. В 2020 году количество детей, живущих с ВИЧ, в возрасте от 0-14 лет составило 846 199 (из них вновь выявленные – 74 975) детей, а подростков в возрасте 10-19 лет – 1 745 022 (из них вновь выявленные – 153 795) детей.

В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, с вовлечением в эпидемический процесс все большего количества женщин увеличивается и число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. За весь период наблюдения к 31 декабря 2021 г. в РФ родилось 232 285 живых детей ВИЧ-инфицированными матерями, у 12 107 (5,2%) из них была подтверждена ВИЧ-инфекция. В 2021 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 13 203 детей, из них в 146 (1,1%) случаях была подтверждена ВИЧ-инфекция.

Р № 1230/22-23-29
листов д.п. как жировая 24 ди
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Самарский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

ВИЧ считается причиной многих гепатобилиарных нарушений, таких

как жировая дистрофия печени, которая развивается вследствие

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Самарский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

недостаточности питательных веществ (страдает синтез белков и витаминов), воспалительного процесса в кишечнике, т.к. нарушаются процессы ферментативного гидролиза белков и синтеза витаминов, дефицита белков, ферментов и коферментов, участвующих в синтезе ЛПОНП, и тем самым жир не выводится из гепатоцитов, накапливается в печени.

Также гепатотропное влияние могут оказывать: хронические вирусные гепатиты В и С, оппортунистические инфекции (такие как, герпесвирусные заболевания, токсоплазмоз, туберкулез, микобактериоз и др.). Кроме того, отмечается прямое действие вируса иммунодефицита человека и гепатотоксическое воздействие препаратов антиретровирусной терапии (АРТ).

Основной же причиной хронического поражения печени у взрослых и детей с ВИЧ является вирусный гепатит С (ВГС). ВГС является глобальной проблемой здравоохранения, в мире 71 миллион человек имеет ХГС, ежегодно регистрируется более одного миллиона новых случаев и 1,34 миллиона смертей от данной инфекции. ХГС становится серьезной причиной заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ. Это касается и пациентов детского возраста.

В результате длительного повреждающего воздействия ВГС на ткань печени происходит формирование фиброза. Печеночный фиброгенез – это медленно прогрессирующее патологическое состояние, длящееся многие годы и даже десятилетия. Однако при ВИЧ-инфекции имеет место феномен агрессивного фиброгенеза.

Принято считать, что пункционная биопсия печени (ПБП) является «золотым стандартом» в диагностике фиброза печени. Но, несмотря на высокую достоверность результатов, проведение ПБП имеет ряд ограничений в детской практике и риск развития осложнений.

В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза печени, уделяется большое внимание снижению темпов

прогрессирования ВИЧ-инфекции и ХГС у детей.

И, конечно, коинфицированные дети ВИЧ и ХГС, нуждаются в первую очередь в проведении ПВТ ХГС, т.к. ВГС отрицательно влияет на течение ВИЧ-инфекции, способствует развитию феномена «ускоренного старения», а также вследствие иммуносупрессии (низкие CD4) снижается пул ВГС-специфических CD-8 лимфоцитов, что приводит к прогрессированию ХГС. ВИЧ-обусловленная иммуносупрессия (низкие CD4) не позволяет самопроизвольно излечиться от ВГС – не наступает эрадикация вируса. ВИЧ непосредственно влияет на репликацию ВГС и развитие фиброза. Развитие прогрессирующего ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией затрудняет применение некоторых препаратов АРТ с возможным гепатотокическим профилем.

Прогнозирование фиброза печени у детей с ВИЧ-инфекцией и ХГС позволяет выявить группу детей с максимальным риском развития фиброза печени, а следовательно, и отрицательным влиянием на течение ВИЧ-инфекции, что крайне актуально в современных условиях.

В связи с чем, исследование, проведенное Теряевой Марией Алексеевной, является актуальным и представляет несомненный научный интерес.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые проведена оценка причинных факторов и особенностей поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона. Выявлены особенности эпидемиологии и клинической картины вирусного гепатита С у детей на фоне ВИЧ-инфекции; определены группы высокого риска развития фиброза печени у детей с коинфекцией (ВИЧ и ВГС). Предложена к использованию программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ (программа для ЭВМ

№223668604 от 30.08.2023 г.). Получены новые данные о вероятности формирования фиброза печени на основе определения индекса фиброза.

Разработан алгоритм наблюдения детей с ВИЧ и ХГС, позволяющий диагностировать высокий риск развития фиброза печени, своевременно начать противовирусную терапию хронического гепатита С.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработки полученных данных. Методически правильный подход к планированию и выполнению исследования, грамотная интерпретация полученных данных позволяет судить о научной обоснованности результатов, выводов и практических рекомендаций.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Комплексная оценка лабораторных и инструментальных маркеров фиброза печени позволит на ранних стадиях выявить риск формирования фиброза при ХГС у детей на фоне ВИЧ-инфекции, а также своевременно назначить этиотропную терапию.

Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования фиброза печени способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную стадию ХГС у детей с ВИЧ.

Полученные автором результаты можно использовать в клинической практике врачей-инфекционистов, врачей-педиатров как первичного звена здравоохранения, так и специализированных медицинских учреждений, занимающихся диагностикой и лечением ВИЧ-инфекции и ХГС у детей. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном

исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах педиатрии и инфекционных болезней медицинских вузов.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 169 источников, из них 56 отечественных и 113 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 24 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

В главе «Обзор литературы» изложены данные, позволяющие в полной мере оценить состояние вопроса об эпидемиологии ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С. Проведен глубокий анализ отечественных и зарубежных литературных источников. Подробно раскрыты современные представления о механизмах формирования фиброза печени и методах его диагностики.

Во 2-ой главе представлен дизайн исследования, характеристика обследуемых групп пациентов, методология. В проспективный этап исследования вошли 80 пациентов, которые были распределены на 3 группы: в первую группу вошли 28 детей с коинфекцией ВИЧ и ВГС, во вторую группу – 29 детей с моноинфекцией ВГС, третья группа была представлена 23 пациентами с моноинфекцией ВИЧ. Для оценки вероятности развития фиброза автором были сформированы две подгруппы. Подгруппа А – 16 пациентов с фибротическими изменениями в печени и подгруппа Б – 41 ребенок без фиброза.

Комплекс исследований включал клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные и специальные методы: определение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α , цитокинов адаптивного иммунитета: ИЛ-4, ИЛ-10;

расчет индексов фиброза печени. Все полученные данные подвергнуты адекватной статистической обработке.

В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования.

В 3-ей главе автором проанализированы причины и особенности поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области. Подробно описана эпидемиология, дана клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции и ВГС у детей региона.

В 4-ой главе с целью выявления взаимного негативного влияния ВИЧ и ВГС на организм коинфицированного ребенка автором произведено последовательное сравнение детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС с пациентами, имеющими моноинфекцию ВГС, и моноинфекцию ВИЧ. Кроме того, автором подробно описаны особенности иммунитета и некоторых показателей цитокинового профиля у коинфицированных детей.

В 5-ой главе автор подробно характеризует фибротические изменения в ткани печени у коинфицированных детей на основании оценки неинвазивных маркеров фиброза. Созданы многомерные модели, позволяющие выявить предикторы прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ. Получены новые данные о вероятности формирования фиброза печени на основе определения индекса фиброза. Разработан алгоритм наблюдения детей с ВИЧ и ХГС, позволяющий диагностировать высокий риск развития фиброза печени у детей и своевременно начать противовирусную терапию ХГС.

В заключении обсуждены наиболее значимые полученные результаты, приведены краткие итоги проведенного исследования.

Выводы имеют высокую степень обоснованности, логично вытекают из содержания диссертации, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации изложены четко, могут быть в полной мере внедрены в клиническую практику специализированных медицинских учреждений.

По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получено свидетельство на программу для ЭВМ №223668604 от 30.08.2023 «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Самарский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», а также в учебном процессе на кафедрах детских инфекций и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

Вопросы замечания:

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, есть несколько вопросов:

1. Как Вы считаете, руководствуясь литературными данными и собственными исследованиями, поражение ЦНС и других систем можно рассматривать в структуре внепеченочных проявлений ХГС у детей?
2. Имелись ли у исследуемых детей с ВИЧ-инфекцией и ХГС нарушения липидного обмена, что также могло обусловить более быстрое развитие фиброза печени в данной группе пациентов?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан и оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, полностью соответствует тексту диссертации и отражает основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Теряевой Марии Алексеевны на тему «Диагностика и прогнозирование фиброза печени при хроническом

вирусном гепатите С у ВИЧ-инфицированных детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной инфектологии по диагностике и прогнозированию фиброза печени у детей с коинфекцией ВИЧ и вирусного гепатита С.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Теряевой Марии Алексеевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры социально-значимых инфекций
и фтизиопульмонологии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук (14.01.09 – инфекционные болезни),
доцент

Ястребова Елена Борисовна

Подпись доктора медицинских наук Е.Б. Ястребовой заверяю:

«__13__»__марта____2024 г.

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 64/8

Телефоны: 8 (812) 338-78-95

Факс: 8 (812) 338-66-02

E-mail: info@lspbgmu.ru



Подпись руки заверяю: *Ястребова Е.Б.*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
13 03 2024

С отзывом ознакомлена Туча 28.03.2024г.