

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Горячевой Ларисы Георгиевны

по диссертации 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

Актуальность выполненного исследования. В настоящее время ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С являются глобальными проблемами здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ сегодня в мире насчитывает порядка 39 млн людей, живущих с ВИЧ, и 71 млн - страдающих хроническим гепатитом С (ХГС).

В случае коинфекции ВИЧ с вирусом гепатита С (ВГС) у матери частота перинатальной передачи ВГС возрастает в 3-4 раза, достигая 20%, а как следствие, ребенок может быть инфицирован двумя вирусами одновременно.

ХГС становится серьезной причиной заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ. Это обусловлено тем, что инфицирование двумя вирусами усугубляет течение ХГС, вызывает не только печеночную дисфункцию, но и способствует быстрому развитию фиброза печени, вплоть до формирования цирроза и гепатокарциномы. Частота развития этих осложнений у ВИЧ-инфицированных значительно выше, чем у больных с моноинфекцией ХГС. На это указывает тот факт, что среди причин смерти больных ВИЧ-инфекцией сегодня лидирующее место занимает цирротическая стадия ХГС.

Из-за медленного темпа прогрессирования фиброза у детей мало установленных достоверных факторов риска прогрессирования ХГС. Однако при ВИЧ-инфекции имеет место феномен агрессивного фиброгенеза печени, поэтому изучение фибротических процессов и скорости их прогрессирования у детей являются актуальными, а возможности их научной и практической реализации представляют большой научный интерес. Диссертационная работа Теряевой Марии Алексеевны посвящена именно этой важной и актуальной проблеме современной педиатрии и инфектологии – диагностике и прогнозированию фиброза печени у детей, инфицированных ВИЧ и ВГС перинатальным путем, в связи с чем, бесспорно, является и актуальной, и своевременной.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационного исследования М.А. Теряевой являлась разработка алгоритма своевременной диагностики и прогнозирования развития фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С у ВИЧ-инфицированных детей на основании изучения клинико-диагностических маркеров и сывороточных предикторов.

Задачи диссертационного исследования конкретны, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.



Научная новизна исследования и полученных результатов. Автором впервые дана оценка сывороточным и инструментальным предикторам фиброза печени у детей с ВИЧ и ХГС в Самарской области, ею получены новые данные о вероятности формирования фиброза печени на основе определения индекса фиброза.

Теряевой М.А. разработаны многомерные модели прогрессирования ХГС у ВИЧ-инфицированных детей, определены группы высокого риска развития фиброза печени у детей с коинфекцией (ВИЧ и ВГС).

Автором создан и внедрен в практику ГБУЗ «Самарский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» алгоритм профилактики прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией.

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

Работа М.А. Теряевой выполнена на достаточном количестве детей с моно- и коинфекцией ВИЧ и ХГС. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям отбора и подписали информационное согласие. Дизайн исследования и форма информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом. Диагностика ВИЧ-инфекции, ХГС, стадий фиброза печени и все результаты исследования получены на основе использования современных лабораторных методов исследования и высокочувствительных тест-систем. Автором проведена корректная статистическая обработка полученных данных с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Объем клинического материала и проанализированной информации достаточен для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

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

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в выявлении факторов, способствующих быстрому формированию фиброза печени и позволяющих выделить группы высокого риска прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ. На их основе разработан оптимальный алгоритм наблюдения коинфицированных пациентов детского возраста. Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования фиброза печени способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную стадию и снижению летальности от ВИЧ-инфекции и ХГС у детей.

Полученные автором результаты можно использовать в лечебной работе врачей-педиатров и инфекционистов специализированных центров профилактики и борьбы со

СПИД. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, важно применять в учебном процессе кафедр инфекционного и педиатрического профиля.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование Теряевой М.А. построено по традиционному принципу, изложено на 153 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 56 отечественных и 113 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 24 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Первая глава «Обзор литературы» содержит 3 раздела. Первый посвящен ВИЧ-инфекции и поражению печени различной этиологии, эпидемиологическим аспектам и особенностям в детском возрасте. Отражена актуальная эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции и ВГС в мире и в Российской Федерации. Раскрыты причины поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе и у детей. Во втором разделе представлены данные мировой литературы по особенностям клинических проявлений острого и хронического гепатита С у детей, включая редкие, тяжелые случаи заболевания с неблагоприятным исходом. Третий раздел посвящен механизмам формирования фиброза и цирроза печени. Детально описаны механизмы фиброгенеза, в том числе и при ВИЧ-инфекции. Подробно представлены современные методы неинвазивной диагностики фиброза печени, широко используемые у взрослых и редкие данные, относящиеся к детскому возрасту. Обзор написан хорошим языком, легко читается. Автором представлен глубокий анализ современной литературы по исследуемой теме, который отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных и подтверждает актуальность темы исследования.

Вторая глава «Характеристика пациентов и методы исследования». В ней диссертант наглядно представил дизайн исследования, включающий ретроспективный и проспективный этапы исследования. Объем набранных больных (ретроспективный этап – 541 чел, проспективный – 82 чел) достаточный. В данной главе подробно дается гендерная, возрастная, стадийная (по ВИЧ и фиброзу) характеристика пациентов, и сформированных групп. В работе использован современный методологический уровень обследования больных, включающий, как рутинные биохимические, так и современные иммунологические, молекулярно-биологические, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Среди специальных методов следует отметить определение уровня цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10, а также расчет индексов фиброза печени. Стадии фиброза печени определялись и методом эластометрии на аппарате «FibroScan». Автором были использованы адекватные методики статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, версия (USA), StatTech v. 2.8.8.

(разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для сравнения количественных показателей в независимых группах исследования применялись критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С помощью метода множественной регрессии разработаны прогностические многомерные модели вероятности формирования фиброза печени на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических, расчетных и инструментальных критериев при использовании метода Байеса-Вальда-Гублера..

Третья глава «Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности коинфекции (ВИЧ и ХГС), структура поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей». В ней автор подробно описал этиологические факторы и особенности поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона, а также представил клинико-лабораторную характеристику ВИЧ и ХГС у детей. В 90,5% случаев инфицирование обоими вирусами происходило перинатальным путем, причем, только 12,5% женщин были в состоянии серонегативного окна по ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что наиболее частой причиной поражения печени у детей с ВИЧ являлся ХГС (65%). При этом спленомегалия регистрировалась в 2 раза чаще, чем гепатомегалия (57,4% против 28,7%). Интересным являлся и тот факт, что среди сопутствующих заболеваний у $\frac{1}{2}$ больных ВИЧ/ХГС отмечены поражения нервной системы, у $\frac{1}{4}$ – когнитивные и интеллектуально-мнестические нарушения. Данные наблюдения отражены в основных положениях и выводах диссертационного исследования. Частота токсических гепатитов и ЦМВ-гепатита в структуре больных ВИЧ с поражением печени составила 23% и 12%, однако ни у кого из них не было выявлено признаков фиброза печени.

Четвертая глава «Взаимное влияние ВИЧ и ВГС на организм коинфицированного ребенка». В данной главе достоверно доказано негативное влияние сочетания 2-х вирусов на клинико-функциональное состояние печени больного ребенка, подробно описаны особенности иммунного и цитокинового статуса у детей с ВИЧ/ВГС. При оценке уровня цитокинов обнаружено увеличение уровня ИЛ-4, как у детей I группы, так и у детей II группы. При проведении корреляционного анализа выявлена умеренной тесноты связь ИЛ-6 у пациентов I группы с уровнем РНК ВГС, индексом фиброза APRI. Диссертант отчетливо показала, что при коинфекции ВИЧ и ХГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом: 32% пациентов имели сниженные значения CD4 (ниже 500 клеток), тогда как при моноинфекции только – 19%. Более стойкие изменения биохимических показателей и уровня ИЛ-6 указывают на сохранение воспалительных реакций в организме, в т.ч., и в печени, и позволяет рассматривать их в качестве факторов, активизирующих процесс фиброгенеза.

Пятая глава «Диагностика и прогнозирование формирования фибротических изменений в печени». Она посвящена изучению фиброза печени у детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС на основании оценки неинвазивных маркеров, непрямой эластометрии,

индексов фиброза APRI и FIB-4. Получены новые данные о вероятности формирования фиброза печени на основе определения индекса фиброза, а также на основании созданных многомерных моделей прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ.

Очень наглядным и интересным фактом в данной главе является клинический пример пациента с фиброзом печени при коинфекции ВИЧ/ХГС в процессе проведения ему противовирусной терапии ХГС препаратом прямого противовирусного действия. Этот пример доказывает обратимость процессов фиброгенеза печени у детей при устранении этиологических факторов и динамику сывороточных маркеров. Выводы по клиническому примеру сделаны корректно.

Разработанный алгоритм наблюдения детей с ВИЧ и ХГС, позволяет диагностировать высокий риск развития фиброза печени у детей и своевременно начать противовирусную терапию ХГС

Заключение. В данной главе суммированы, обобщены и обсуждены все результаты исследования. Анализируя полученные данные, диссертант проводит сравнительную их оценку с результатами других авторов, обосновывает выводы и положения, выносимые на защиту. Итогом диссертационного исследования явился разработанный алгоритм наблюдения детей с ВИЧ и ХГС, позволяющий прогнозировать характер течения болезни и оптимизировать тактику ведения больного.

Выводы, которые делает диссертант логично завершают обсуждение результатов исследования, имеют высокую степень обоснованности и полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации лаконичны, внедрение их в лечебную работу специализированных медицинских учреждений позволит практическим врачам эффективно контролировать инфекционный процесс у детей с моно- и коинфекцией ВИЧ/ВГС, своевременно предупреждая развитие тяжелых осложнений печени.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы. Основные положения научного исследования обсуждены на научных форумах всероссийских и с международным участием (XVIII съезд педиатров России, г.Москва, 2017; XXIII Конгресс педиатров России, г.Москва, 2021; Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» г. Санкт-Петербург, 2019, 2021, 2022; НПК студентов и молодых ученых «Студенческие чтения – 2020» г.Москва; Всероссийской конференции с «Аспирантские чтения, молодые ученые – медицине», г. Самара, 2021, 2022 и других).

По теме диссертации опубликовано 17 работ, 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 инфекции и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личное участие автора в проведении исследования. М.А. Теряевой разработаны дизайн данного исследования, информированное согласие в участие пациента в исследовании, проводился сбор и обобщение современных данных научно-медицинской литературы, ею создана клинико-лабораторная электронная база больных, выполнена статистическая обработка и анализ результатов, написана и оформлена в полном объёме диссертационная работа.

Автореферат М.А. Теряевой составлен в классической форме, текст его написан хорошим литературным языком, полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако хотелось бы сделать ряд замечаний и получить несколько разъяснений:

Вопросы и замечания:

1. Медиана эластографии и индексов APRI и FIB-4 (табл.1 автореф.) соответствуют минимальному фиброзу или его отсутствию в 1 и 3 группе. Проводилось ли сравнение 1, 2 и 3 группы друг с другом? Исходя из этого Негативное действие на ХГС оказывает коинфекция ВИЧ или срок заболевания?
2. У какого процента пациентов была тромбоцитопения? Корреляция ее со стадией фиброза? По вашим данным какой из индексов APRI или FIB-4 в детском возрасте работает лучше?
3. На каких основаниях проводился подбор панели цитокинов в качестве критериев фиброгенеза? Какие литературные данные вам известны?

Данные замечания не носят принципиального характера и не умоляют достоинства работы.

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 завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной инфектологии по изучению диагностике фиброза печени при ХГС у ВИЧ-инфицированных детей.

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

Ведущий научный сотрудник НИО вирусных гепатитов и
Заболеваний печени Федерального государственного бюджетного
учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней
федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.

Телефон: 8 (812) 234-60-04, 8 (812) 234-96-91

Электронная почта: nii_detinf@fmbamail.ru

доктор медицинских наук

(14.01.09 – Инфекционные болезни

14.00.36 – Аллергология и иммунология)

Горячева Лариса Георгиевна



С уважением ознакомлена Гл. ин. 20.03.2024г.