ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 001.023.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 23.06.2015 № 19

О присуждении Скворцовой Тамаре Андреевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей» по специальности 14.01.08 – педиатрия принята к защите 31 марта 2015 года, протокол № 6 диссертационным советом Д 001.023.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 813 НК от 18.11.2013).

Соискатель Скворцова Тамара Андреевна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила Государственное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет», факультет медицинский институт по специальности «Педиатрия».

С 2012 г. является академическим аспирантом гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГБНУ «Научный центр здоровья детей».

Диссертация выполнена в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой Научно–исследовательского института педиатрии и в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов

пищеварительной системы Научно–исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей».

Научный руководитель – доктор медицинских наук Волынец Галина Васильевна, НИИ педиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей», гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

– Лаврова Алла Евгеньевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, отделение гастроэнтерологии (и нарушений обмена веществ), заведующая;

– Бельмер Сергей Викторович – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно–исследовательский институт детских инфекций Федерального медико–биологического агентства», г. Санкт–Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Горячевой Ларисой Георгиевной, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником, руководителем отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, указала, что по актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения следует считать научную

работу Скворцовой Тамары Андреевны законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке алгоритма подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и гастроэнтерологии.

Соискатель имеет 31 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 21 работу, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 5.

В статье «Частота встречаемости побочных явлений интерферонотерапии у детей с хроническим вирусным гепатитом С» (Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Потапов А.С. Семикина Е.Л. «Вопросы современной педиатрии» – 2013. – Т.12. – №3. – С.70–73.) показана частота встречаемости побочных эффектов на фоне интерферонотерапии ХГС рекомбинантным интерфероном альфа–2а (монотерапия), рекомбинантным интерфероном альфа–2а с рекомбинантным интерлейкином–2 и пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином. Авторский вклад 80,0%.

В статье «Персонифицированный подход к лечению хронического гепатита С у детей» (Скворцова Т.А., Волынец Г.В., Семикина Е.Л. «Педиатрическая фармакология» – 2014. – Т.11. – №2. – С.66– 71) показана эффективность интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном альфа–2а (монотерапия), рекомбинантным интерфероном альфа–2а с рекомбинантным интерлейкином–2 и пегилированным интерфероном альфа-2b и рибавирином, представлены выявленные предикторы положительного вирусологического и их взаимосвязь с эффективностью терапии. Авторский вклад 75,0%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

– д.м.н., профессора, руководителя отдела гастроэнтерологии научно–исследовательского клинического института ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова» Минздрава России Хавкина А.И. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

– д.м.н., руководителя Краевого детского гепатологического–гастроэнтерологического центра Краевого ГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» Панфиловой В.Н. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их непосредственной научной деятельностью в области педиатрии, ориентированной на изучение различных заболеваний гепатобилиарной системы у детей, в том числе хронического вирусного гепатита С, подходов к интерферонотерапии. Выбор ведущей организации обосновывается наличием профильного отдела (отдел вирусных гепатитов и заболеваний печени), в том числе присутствием профильных специалистов – врачей–инфекционистов, гепатологов, способных оценить уровень представленной диссертационной работы. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая система взглядов на подходы к лечению хронического гепатита С у детей, основанная на идее использования предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию, которые были выявлены с помощью сравнительного, многофакторного статистического анализа клинико–лабораторных и инструментальных методов исследования, для подбора индивидуализированного лечения;

предложены новые подходы, основанные на утверждении о том, что эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С у детей может быть повышена при индивидуализированном подходе к выбору лечения;

доказана перспективность использования предикторов положительного вирусологического ответа при решении вопроса о

проведении интерферонотерапии у детей с хроническим гепатитом С, позволяющая значительно повысить эффективность лечения;

введены понятия алгоритма подбора интерферонотерапии и критерии, по которым он проводится.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что при хроническом гепатите С у детей в 5,7% случаев нарушения структуры печени отсутствуют, у 83,0% имеются незначительные нарушения структуры органа и в 11,3% случаев они достигают степени умеренных нарушений; в 9,4% случаев функции печени не нарушены, в 83,0% – нарушения функции печени соответствуют незначительным, в 7,6% – умеренным; использование рекомбинантного интерлейкина–2 с рекомбинантным интерфероном альфа–2а повышает эффективность терапии в 2 раза у детей с генотипом 2/3 HCV; при лечении хронического гепатита С у детей с генотипом 1 HCV наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином; предикторами положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию при комбинированном лечении пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином хронического гепатита С у детей являются возраст ребенка, антропометрические данные, а также уровень абсолютного числа нейтрофилов крови и уровень сывороточного интерферона; при лечении детей с хроническим гепатитом С рекомбинантным интерфероном альфа–2а и рекомбинантным интерлейкином–2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов крови, и лимфоцитов CD16+56+ на момент начала терапии;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс клинико–лабораторных и диагностических методов исследования, включающий клинические и биохимические показатели крови, показатели иммунофенотипа лимфоцитов, уровень сывороточного интерферона, антропометрические показатели, данные фиброэластометрии,

морфологического исследования ткани печени, оценка степени нарушения структуры и функции печени;

изложены данные эпидемиологического исследования первичной заболеваемости хроническим гепатитом С, устанавливающие распространённость этого заболевания на территории Российской Федерации; особенности клинических проявлений хронического гепатита С у детей, показывающие частоту выявления сопутствующих заболеваний органов пищеварения; оценка степени нарушения структуры и функции печени при хроническом гепатите С у детей, доказывающая незначительность её поражения при этом заболевании; анализ эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей, выявляющий наиболее перспективные схемы терапии;

раскрыты проблемы низкой выявляемости первичной заболеваемости хроническим гепатитом С детского населения на территории Российской Федерации, обусловливающие необходимость выявления его причин; выявлена проблема влияния хронических активных герпесвирусных инфекций на течение хронического гепатита С у детей; несоответствие данных фиброэластометрии печени при фиброзе F2 с данными морфологического исследования, что требует дальнейших разработок в области неивазивной диагностики степени фиброза печени у детей с хроническим гепатитом С для принятия решения о необходимости начала интерферонотерапии;

изучены клинические проявления, особенности течения хронического гепатита С у детей, биохимические показатели крови, показатели иммунофенотипа лимфоцитов, уровень сывороточного интерферона, антропометрические показатели; особенности морфологические изменения ткани печени при хроническом гепатите С у детей и их сопоставление с данными фиброэластометрии; с помощью многофакторного статистического и ROC–анализа выявлены предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию;

проведена модернизация интерферонотерапии хронического гепатита С у детей интерфероном альфа–2а с использованием рекомбинантного интерлейкина–2, что повышает эффективность терапии в 2 раза.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей в практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научно–исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Краевого детского гепатологического – гастроэнтерологического центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, используется в учебных программах кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

определены перспективы практического применения разработанного алгоритма подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей с учетом имеющихся предикторов положительного вирусологического ответа;

создана система принципов индивидуализированного подхода к выбору интерферонотерапии хронического гепатита С у детей и ее модификация в зависимости от вирусологического ответа, которая позволит повысить эффективность лечения, уменьшить токсическое воздействие препаратов на организм ребенка, минимизировать развитие серьезных осложнений интерферонотерапии;

представлены предложения по применению рекомбинантного интерлейкина–2 и рекомбинантного интерферона альфа–2а для повышения

эффективности лечения хронического гепатита С у детей; по использованию предикторов положительного вирусологического ответа при решении вопроса о проведении интерферонотерапии, что позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты исследования, включающие комплекс клинико–лабораторных и диагностических методов исследования, содержащий клинические и биохимические показатели крови, показатели иммунофенотипа лимфоцитов, уровень сывороточного интерферона, фиброэластометрия, морфологическое исследование ткани печени, – были получены на сертифицированном высокотехнологичном оборудовании, на основании данных которых был разработан оригинальный алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей повышающий эффективность терапии;

теория проведенного исследования построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея использования предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию в создании алгоритма индивидуализированного подхода к выбору терапии **базируется** на анализе результатов эффективности терапии хронического гепатита С у детей отечественных и зарубежных исследователей;

использованы ранее полученные исследователями данные о клиническом течении и эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С у детей, рекомендации EASL по мониторингу вирусологического ответа, полуколичественный индекс R.G.Knodell, в модификации V.Desmet, степени выраженности фиброза по шкале Metavir;

установлено совпадение по существу авторских результатов с представлениями, опубликованными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20» (SPSS Inc., США). Использованы критерии Спирмена, t–критерий Стьюдента, критерий согласия хи–квадрат (χ^2). Анализ диагностической и прогностической значимости исследуемых параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (ROC–кривых).

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном формировании цели и задач диссертационной работы, организации и проведения комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, получении исходных данных, статистической обработке и научном анализе полученных результатов, подготовке научных публикаций.

На заседании 23.06.2015 года диссертационный совет принял решение присудить Скворцовой Т.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 23, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Смирнов И.Е.

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская И.В.

"25" июня 2015 г.