

*На правах рукописи*

Матинян Ирина Александровна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ  
ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении Науки «Федеральный Исследовательский Центр Питания, Биотехнологии и Безопасности Пищи».

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Строкова Татьяна Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор

**Сенцова Татьяна Борисовна**

кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Горячева Лариса Георгиевна**

руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России

доктор медицинских наук

**Сурков Андрей Николаевич**

заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации ...

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1) и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Дубровская Мария Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Согласно отчету всемирной организации здравоохранения вирусом гепатита С (HCV) инфицированы 13 миллионов детей в возрасте до 15 лет, что в 8 раз превышает число детей с ВИЧ (Indolfi G., 2018, El-Sayed M., Razavi N., 2015). В России с 2001 года ежегодно регистрируется 40000 новых случаев хронического вирусного гепатита С (ХГС) у взрослых и детей (Kalinina O., 2002), за 2016 год зарегистрировано 16959 детей с ХГС, в 2017 году выявлено 485 новых случаев среди детей до 17 лет (Роспотребнадзор, 2019).

В современных условиях основным способом передачи инфекции является перинатальное инфицирование, обусловленное увеличением числа женщин детородного возраста с ХГС. Развитие хронической формы вирусного гепатита С у детей, отсутствие адекватной противовирусной терапии (ПВТ) могут привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в молодом трудоспособном возрасте.

В связи с разработкой противовирусных препаратов прямого действия терапия ХГС вышла на новый уровень, но применение препаратов одобрено в США, Европе и России, только для детей старше 12 лет (Schwarz K., 2016, Younossi Z.M., 2016). Для детей в возрасте младше 12 лет рекомендована тактика выжидания, но при нарастании синдрома цитолиза и прогрессирования фиброза печени, рекомендована комбинация пегилированного интерферона альфа-2b (ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ 2b) и рибавирина (РБВ) (Indolfi G., 2018). Эффективность комбинированной ПВТ напрямую зависит от верифицированного полиморфизма гена *IFNL3* (Stättermayer A.F., 2011, Ge D., 2009, Thompson A.J., 2012, Stevan A., 2011) и сопровождается большим количеством побочных эффектов. Проблема изменения нутритивного статуса у детей с ХГС на фоне лечения остается мало изученной.

### Степень разработанности проблемы

Комбинированная ПВТ у детей с ХГС применяется с 2008 года (Jara P., Hierro L., 2008, Wirth S., 2010, Schwarz K.B., 2011, Haber B., 2017). В России единичные исследования проводились на малых выборках детей с 2012г (Мартынова, Г.П., 2013, Скворцова Т.А., 2015). Доказана прогностическая значимость полиморфизма гена *IFNL3*, как предиктора эффективности лечения ХГС препаратами ПЕГ-ИНФ- $\alpha$ 2b и РБВ у взрослых и у детей неславянского происхождения (Stättermayer A.F., 2011, Ge D., 2009, Thompson A.J., 2012, Stevan A., 2011). Исследования у детей восточнославянского происхождения по изучению прогностической значимости полиморфизма гена *IFNL3*, как предиктора эффективности лечения, не проводились. При комбинированной ПВТ мало изучен вопрос о динамическом изменении показателей роста, массы тела и других показателей нутритивного статуса. Методом денситометрии выявлены изменения антрометрических показателей и состава тела (Jonas M.M., 2012), а в исследовании Schwarz K.B., 2014, изучались только антропометрические показатели при комбинированной ПВТ. Результаты исследований по изучению параметров основного обмена на фоне и после отмены ПВТ в доступной нами литературе не обнаружено.

Таким образом, в настоящее время в РФ недостаточно данных об эффективности комбинированной ПВТ у детей; не определено влияние полиморфизмов гена *IFNL3* на эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения; не проведено исследований показателей метаболического статуса у детей с хроническим гепатитом С на фоне ПВТ. Оптимизация режима комбинированной ПВТ позволит повысить эффективность и избежать осложнений лечения у детей.

#### **Цель исследования**

Оптимизировать комбинированную ПВТ у детей с хроническим вирусным гепатитом С путем изучения полиморфизмов гена *IFNL3* и уровня цитокинов с целью повышения ее эффективности и предотвращения нарушений нутритивного статуса.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и безопасность применения комбинированной схемы ПВТ при лечении ХГС у детей.
2. Установить частоту встречаемости аллельных вариантов гена *IFNL3* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) у детей с ХГС .
3. Изучить влияние полиморфизмов гена *IFNL3* и показателей цитокинового статуса (sCD134, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IP-10) на эффективность противовирусной терапии у детей с ХГС .
4. Оценить изменения нутритивного статуса на фоне ПВТ у детей с ХГС и разработать алгоритм коррекции выявленных нарушений.

#### **Научная новизна**

Впервые доказано, что синдром цитолиза и высокая концентрация РНК HCV не являются предикторами эффективности ПВТ. Впервые продемонстрировано, что у детей с перинатальным инфицированием HCV эффективность ПВТ ниже, чем у детей при инфицировании в другие возрастные периоды. Впервые доказано влияние полиморфизмов гена *IFNL3* по локусам rs12979860 C>T, rs8099917 T>G на эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения. Показано, что цитокиновый статус (sCD134, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IP-10) не влияет на эффективность ПВТ у детей с ХГС.

Впервые изучены параметры основного обмена на фоне и после отмены ПВТ у детей с ХГС. Впервые доказано, что неблагоприятное воздействие ПВТ на антропометрические показатели проявляется снижением Z-score роста и Z-score ИМТ, а также изменениями параметров композиционного состава тела и основного обмена. Доказано, что степень ухудшения антропометрических показателей не зависит от длительности ПВТ.

Разработан алгоритм лечения ХГС и впервые применено дополнительное нутритивное питание при ПВТ у детей, что позволило сохранить массу скелетной мускулатуры, свидетельствующую об удовлетворительных показателях обмена белка в растущем организме ребенка.

#### **Практическая и теоретическая значимость**

Подтверждено влияние генотипа вируса на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) при проведении комбинированной схемы ПВТ: при инфицировании генотипами 2

и 3 HCV эффективность составила 87,8%, а при генотипе 1 и RF\_2k/1b – 49%. Проведение расширенного типирования позволяет выявлять RF\_2k/1b в 42,8 % случаях. Создана прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность достижения УВО при комбинированной ПВТ, оценивая данные анализа полиморфизмов гена *IFNL3* (rs12979860 C>T, rs8099917 T>G) и генотипа HCV, которым инфицирован больной.

Доказано, что все побочные эффекты ПВТ носят временный характер и исчезают спустя 48 недель после отмены терапии. Впервые разработаны персонализированные рекомендации по диетотерапии для детей, получавших курс комбинированной ПВТ, с учетом выявленных изменений нутритивного статуса, что позволяет уменьшить влияние побочных эффектов на показатели физического развития.

### **Методология и методы исследования**

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с 2012 по 2018 гг. Проведено ретро- и проспективное исследование результатов ПВТ у 173 детей с установленным диагнозом ХГС. Для изучения эффективности, безопасности применения комбинированной схемы ПВТ и связанных с ней нарушений нутритивного статуса применялся комплекс клинико-anamnestических, антропометрических, лабораторно-инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У детей с перинатальным инфицированием эффективность ПВТ низкая.
2. Среди изученных генетических факторов HCV наибольшее влияние на эффективность терапии оказывает генотип вируса.
3. УВО на терапию достоверно чаще достигается при выявлении у пациентов аллельного варианта CC rs12979860 (C>T) гена *IFNL3*.
4. При комплексной оценке характеристик со стороны вируса и пациента показано, что прогностическими факторами высокой вероятности достижения УВО являются инфицирование пациента генотипами 2 или 3 HCV, а также наличие у больного аллельного варианта CC rs12979860 (C>T) гена *IFNL3* при инфицировании 1 генотипом HCV. Высокая вероятность неэффективности терапии наблюдается при инфицировании 1 генотипом HCV и наличии у пациентов аллельной пары TT rs12979860 (C>T) гена *IFNL3*.
5. Все побочные эффекты комбинированной противовирусной терапии регрессируют в течение 48 недель после отмены лечения. Оптимизация диетотерапии уменьшает выраженность побочных эффектов комбинированной ПВТ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №1 «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. №4 «обмен веществ у детей; микронутриентная недостаточность», п. №8 «детские инфекционные болезни».

### **Личный вклад**

Автор лично разработал план исследований, провел курс комбинированной противовирусной терапии и катamnестическое наблюдение детей с ХГС; выполнил непрямую эластографию печени, биоимпедансометрию и оценку основного обмена методом непрямой калориметрии. Автором лично проведена статистическая обработка, анализ полученных результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными, достаточным числом наблюдений, использованием общепринятых методов исследования, а также современными методами статистической обработки полученного материала. Результаты работы были доложены на XX Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва, 2016 год. XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, г. Москва, 2017 год; на XVI Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», г. Москва, 2017 год.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в разработку проведения Прикладного Научного Исследования «Способ диетологической коррекции пищевого статуса на фоне противовирусной терапии у детей с ХГС», в работу кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, приложения, списка литературы, включающего 151 источник, из них 31 отечественных и 120 зарубежных, а также приложения. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 36 таблицами.

## **ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа проводилась на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.): в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (заведующая отделением - д.м.н., профессор РАН Строкова Т.В.), в отделении клинической биохимии, иммунологии и аллергологии (заведующая отделением - к.м.н. Короткова Т.Н.).

Проведено ретро- и проспективное исследование эффективности ПВТ в период с 2009 по 2018 гг. В исследование были включены 173 ребенка, с установленным диагнозом ХГС (94 мальчика и 79 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет, Me - 9 [5;13] лет. Диагноз устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, при выявлении анти-НСV и РНК НCV в сыворотке крови двукратно, с интервалом не менее 6 месяцев.

Предполагаемая длительность НCV- инфицирования у наблюдаемых детей до установления диагноза ХГС составила 7,6 [4,5;12] лет. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и соответствовало принципам, изложенным в Хельсинской Декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования». Информированное согласие получено от всех пациентов и/или их законных представителей. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

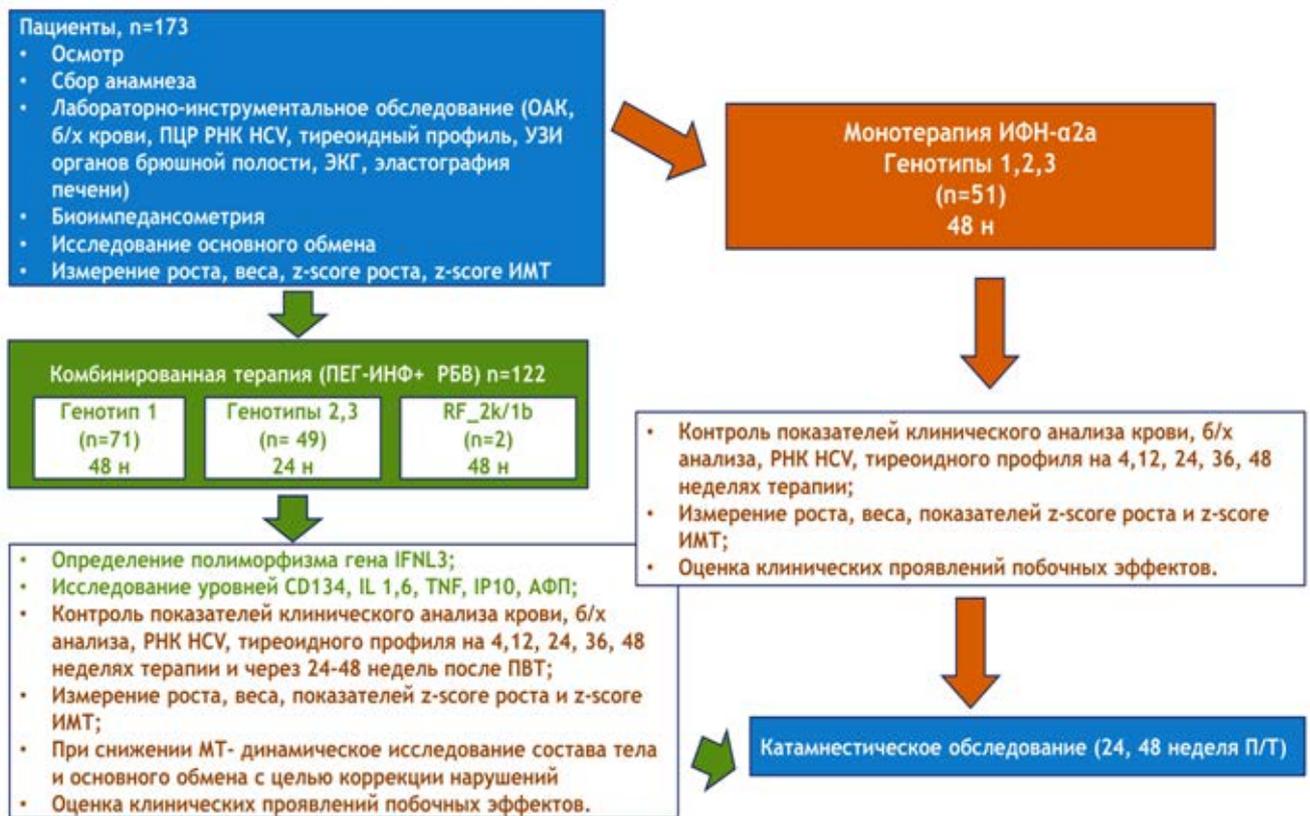


Рисунок 1 - Дизайн исследования

В зависимости от схемы ПВТ пациенты были распределены в две группы. I группа -122 ребенка, получивших курс комбинированной ПВТ (ПЕГ-ИНФ-α2b в дозе 60 мкг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 1 раз в неделю и РБВ в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно). Во II группу включен 51 ребенок с ХГС, получавший монотерапию ИФН-α2а для подкожного введения в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 48 недель вне зависимости от генотипа НCV. Контроль эффективности и безопасности ПВТ проводился на 4, 12, 24, 36 и 48 неделях терапии и с 24 по

48 неделю по окончании лечения. Эффективность ПВТ оценивалась по нормализации печеночных трансаминаз и достижения УВО спустя 24 недели после окончания ПВТ.

Критериями включения были диагностированный хронический вирусный гепатит С, уровень вирусной нагрузки в крови - не ниже  $10^4$  МЕ/мл; возраст от 3 до 17 лет; информированное согласие пациентов и/или их законных представителей.

Критериями исключения были аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит, тиреодит и т.д.); судорожный синдром, психоз (в анамнезе или в настоящее время); выраженная нейтро- и/или тромбоцитопения; обменные и наследственные заболевания; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; возраст детей младше 3-х лет.

Ответ на ПВТ оценивался по скорости элиминации вируса. Неэффективность ПВТ оценивалась по отсутствию ответа или повторному появлению РНК HCV в сыворотке крови.

Безопасность лечения и степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) оценивались в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE, версия 4). Отмена терапии проводилась при выраженности НЯ III степени.

Обследование носило комплексный характер и включало в себя изучение данных анамнеза (в том числе эпидемиологического), физический осмотр, клинические и биохимические анализы крови, вирусологические, серологические, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Всем детям регулярно проводилась оценка антропометрических данных (вес, рост), расчет индекса массы тела (ИМТ), Z-score роста и ИМТ с помощью программ ВОЗ Anthro и Anthro Plus. У всех детей были исключены другие невирусные болезни печени.

Вирусную нагрузку определяли с помощью коммерческой тест-системы «ОТ-гепатоген-С-количественный» («ДНК-технология», Россия) с чувствительностью 15 МЕ/мл. Генотипирование HCV выполняли методом ОТ-ПЦР с системой генотип-специфических праймеров. Детекцию полиморфизма гена *IFNL3* в локусах rs12979860 (C>T) и rs8099917 (T>G) проводили методом ПЦР в режиме «реального времени» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 фирмы ДНК-технология.

Всем детям было проведено ультразвуковое обследование органов брюшной полости на аппарате «LOGIQ S6» к.м.н. Дворяковской Г.М. Определение степени фиброза печени выполнено методом непрямой эластометрии (аппарат FibroScan, «Echosense», Франция).

Показатели состава тела (содержание жировой, мышечной массы, протеинов, минеральных веществ, общей воды организма) оценивали методом биоимпедансометрии с использованием мультисигментного анализатора «InBody 360» (Biospace, южная Корея).

Исследование уровня основного обмена и метаболических субстратов (белков, жиров, углеводов) было проведено методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (Cosmed, Италия) с авторским программным обеспечением «CosmedRMR».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 10.0, Windows. Результаты представлены в виде средних величин ( $M \pm m$ ),

медианы (Me) и интерквартильного размаха (Lower Quartile (LQ)= 25-й и Upper Quartile (UQ) = 75-й перцентили). Для оценки статистической значимости различий между группами до и после лечения применялся критерий Вилкоксона. Сравнение всех количественных признаков в двух независимых группах проводилось с помощью U- критерия Манна-Уитни, в трех и более независимых группах- с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При получении статистически значимых различий между ними применялось попарное сравнение каждого показателя с помощью U-критерия Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони. Для анализа качественных показателей независимых групп – метод хи-квадрат, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R). Частоту аллелей вычисляли по формуле:  $f=n/2N$ , где n – количество раз встречаемости аллеля (у гомозигот он учитывался дважды).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Оценка эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.

Все обследованные дети были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемой схемы ПВТ: I группа - 122 ребенка, которым проведен курс комбинированной ПВТ, II группа- 51 ребенок, получавшие курс монотерапии ИФН- $\alpha$ 2а. При изучении эффективности ПВТ нами были оценены гендерные, возрастные, анамнестические и лабораторные данные детей (табл. 1).

Таблица 1 - Характеристика детей с ХГС

Показатели	I группа (n= 122)	II группа (n= 51)	p
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	10,0 [6,0;13,9]	7,0 [4,0;12]	0,007
Мальчики/девочки, n (%)	67/55 (54,9%/45,1%)	27/24 (52,9%/47,1%)	0,2
Длительность инфицирования, годы, Me [LQ; UQ]	8 [5,0;12,3]	6 [4,0;10,0]	0,01
Перинатальное инфицирование, n (%)	86 (70,5%)	35 (68,6%)	0,3
АЛТ, ед/л, Me [LQ; UQ]	38,0 [27,0;63,0]	50,5 [32;68,9]	0,06
АСТ, ед/л, Me [LQ; UQ]	39,0 [30,8;56,4]	43,0 [34,0;59,0]	0,2
РНК HCV, n (%)			
<600,000 ME/мл	85 (69,7%)	27 (52,9%)	0,009
>600,000 ME/мл	37 (30,3%)	24 (47,1%)	0,009
Генотипы:			
1, n (%)	71 (58,3%)	25 (49,0%)	G1 p=0,1
2, n (%)	7 (5,7%)	2 (3,9%)	G2 p= 0,3
3, n (%)	42 (34,4%)	24 (47,1%)	G3 p=0,02
RF2k/1b, n (%)	2 (1,6%)	-	

Обследованные группы были сопоставимы по полу, предполагаемому источнику инфицирования, синдрому цитолиза. У детей I группы предполагаемая длительность инфицирования и возраст были статистически значимо выше по сравнению с детьми II группы. Дети, инфицированные HCV генотипом 3 выявлялись статистически значимо чаще во II группе.

На основании отсутствия парентерального анамнеза, обнаружения anti-HCV в роддоме и совпадения генотипов HCV матери и ребенка основным путем передачи HCV -инфекции являлся перинатальный, выявленный у 121 (69,9%) ребенка. В обеих группах при этом пути инфицирования УВО зарегистрирован у 70 (40,5%) детей: у 53 (43,4%) детей в I группе и у 17 (33,3%) детей во II. Таким образом, наличие перинатального инфицирования приводит к низкой эффективности при проведении ПВТ препаратами ИФН. Полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что доминирующим вариантом инфицирования детей является перинатальная передача вируса от HCV -инфицированных матерей (Benova L. et al., 2014, Pier-Angelo T. et al., 2016, Indolfi G. et al., 2018)

Уровень печеночных ферментов варьировал в широком диапазоне: от нормы до превышающих референсные значения (рис.2).

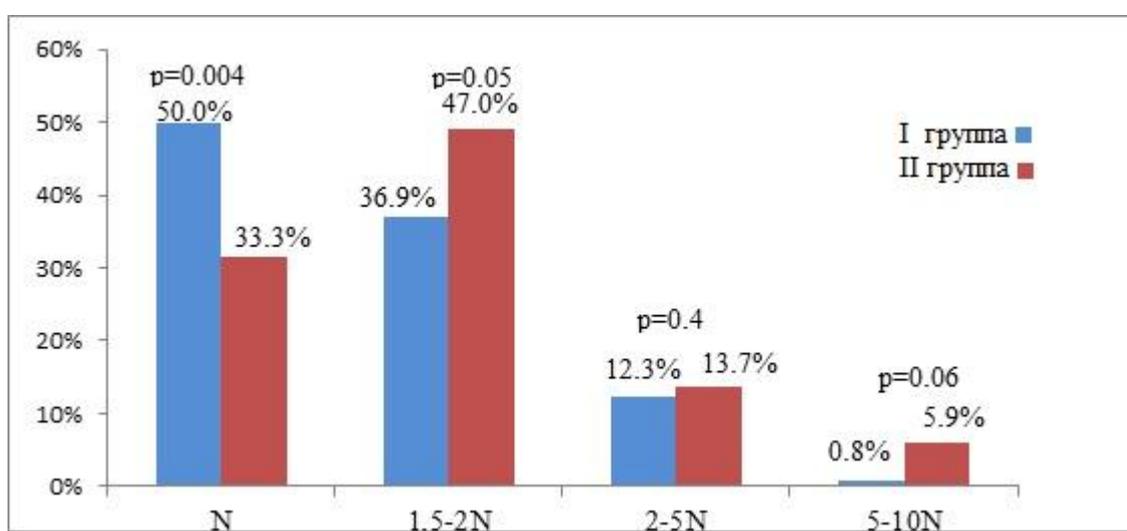


Рисунок 2 – Частота синдрома цитолиза у детей с ХГС обеих групп

Синдром цитолиза чаще регистрировался у детей II группы. До старта ПВТ нормальный уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ) выявлен в I группе у 61 (50 %) ребенка. Во II группе нормальный уровень АЛТ обнаружен у 16 (33,3%) детей. У детей обеих групп уровень цитолиза статистически значимо снизился уже на 4 неделе противовирусного лечения.

К моменту завершения курса ПВТ нормальный уровень АЛТ выявлялся в I группе у 67 (92,1%) детей с генотипом 1, RF\_2k/1b и у 48 (97,9%) детей с генотипами 2,3. У детей II группы динамика печеночных трансаминаз к концу лечения достигла нормального значения у 17 (70%) с генотипом 1 и у 22 (86%) детей с генотипами 2,3 HCV. Стабильная биохимическая ремиссия (через 24 недели после лечения) достигнута у 109 (89,2%) и 35 (68,8%) детей в I и во II группах соответственно. Биохимический эффект (нормализация АЛТ) наступает быстрее при проведении комбинированной схемы ПВТ, чем при монотерапии ИФН-α2а.

УВО достигнут у 41 (33%) ребенка с исходно нормальным уровнем АЛТ и у каждого четвертого (25%) ребенка с исходно повышенной концентрацией АЛТ ( $p>0,05$ ). Таким образом, наличие синдрома цитолиза не является предиктором эффективности терапии ИФН. В ряде зарубежных работ описано, что повышенная активность печеночных трансаминаз является

предиктором эффективности терапии препаратами ИФН (Wirth S. et al., 2010, Pawlowska M. et al., 2010, Schwarz K. B. et al., 2011).

Основным критерием эффективности ПВТ при ХГС является элиминация РНК HCV из сыворотки крови, которая определялась методом ПЦР. Результаты ПВТ у детей обеих групп представлены на рисунках 3 и 4.

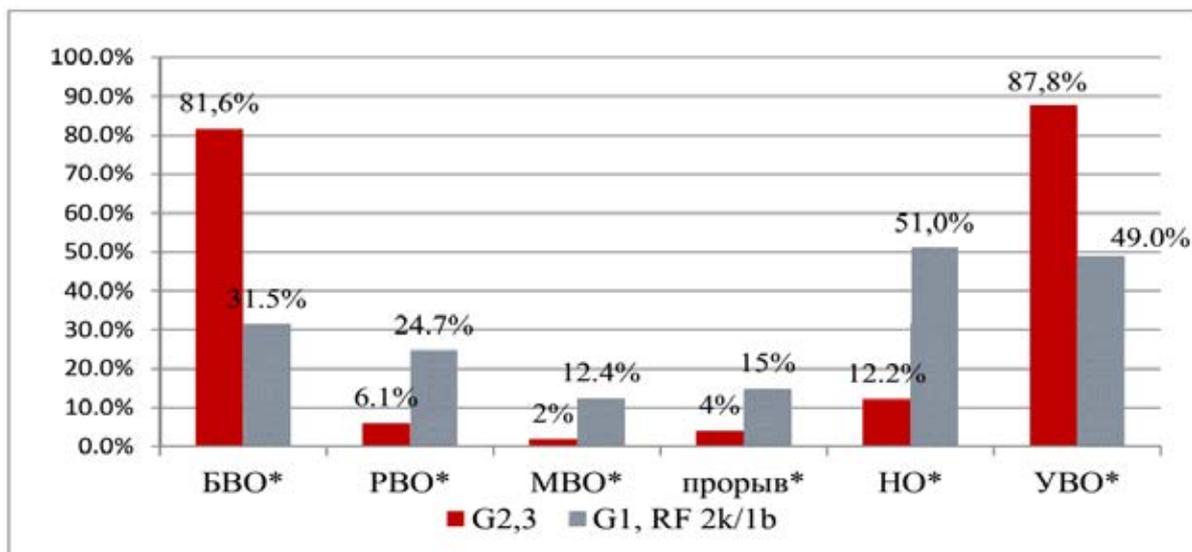


Рисунок 3- Вирусологические эффекты у детей I группы

\* различия достигли статистически значимого уровня; \*\* G – генотип HCV

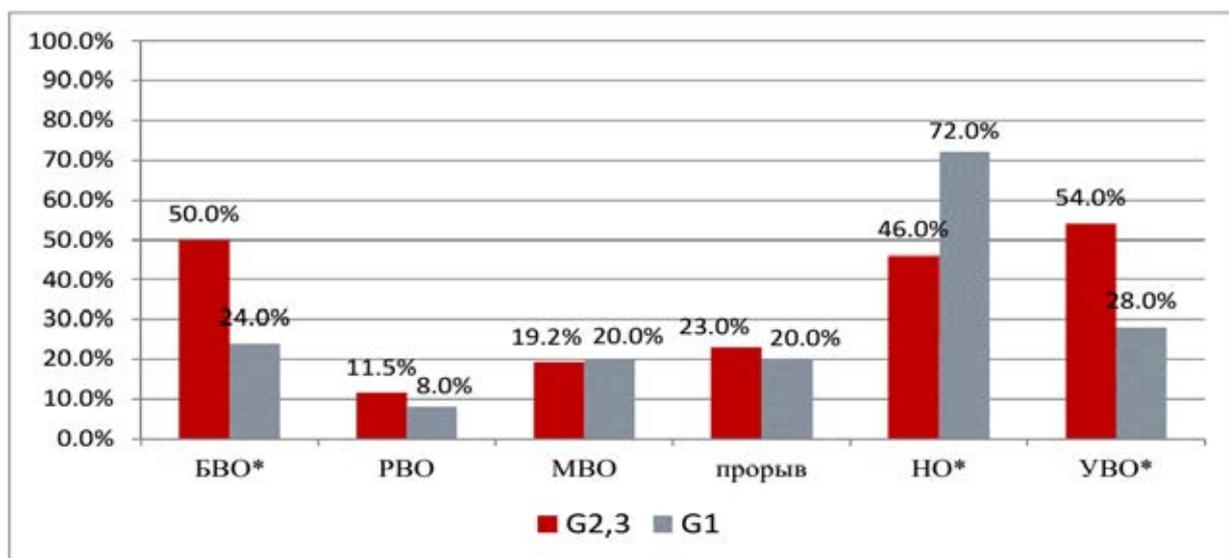


Рисунок 4 – Вирусологический эффект у детей II группы

\* различия достигли статистически значимого уровня; \*\* G – генотип HCV

Вирусологические эффекты (БВО, РВО, МВО, прорыв, НО, УВО) имели статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) в зависимости от генотипа HCV у детей I группы. Результаты исследования эффективности комбинированной схемы ПВТ нашего исследования соответствуют данным зарубежных исследований (Jara P. et al., 2008, Wirth S. et al., 2010, Indolfi G. et al., 2018).

У детей II группы в зависимости от генотипа HCV статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) выявлены при достижении БВО, неэффективности (НО) и УВО, остальные вирусологические эффекты сопоставимы.

**Оценка безопасности рассматриваемых схем ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.** У всех обследованных детей отмечались побочные эффекты лечения, которые носили обратимый характер (табл.2).

Таблица 2 –Побочные эффекты ПВТ у детей I и II групп, кол-во (%)

Побочные эффекты	I группа (n=122)	II группа (n=51)	P
Гриппоподобный синдром,	122 (100%)	43 (84%)	<0,001
Повышение t тела	122 (100%)	42 (82,3%)	<0,001
Снижение массы тела	107 (87,7%)	10 (19,6%)	<0,001
Астеновегетативный синдром	88 (72%)	24 (47%)	<0,001
Лейкопения	77 (63%)	9 (17,6%)	<0,001
Нейтропения (абс.)	65 (53,3%)	9 (17,6%)	<0,001
Снижение/изменение аппетита	45 (36,9%)	4 (7,8%)	<0,001
Головные боли	37 (30,3%)	14 (27,5%)	>0,05
Тромбоцитопения	34 (28%)	9 (17,6%)	<0,001
Миалгии/артралгии	34 (27,9%)	13 (25,5%)	>0,05
Анемия	31 (25,4%)	4 (8%)	<0,001
Изменение поведения	18 (14,8%)	1 (2%)	<0,001
Выпадение волос	15 (12,3%)	3 (6%)	>0,05
Рвота	14 (11%)	2 (4%)	<0,001
Патология щитовидной железы	12 (10%)	5 (10%)	>0,05
Атопический дерматит, обострение	11 (9%)	1 (2%)	<0,05

Частота побочных эффектов комбинированной ПВТ была статистически значимо выше по сравнению с монотерапией. В связи с выраженностью побочных эффектов изменение дозы препаратов проведено 18 (14,8%) детям I группы: 8 (6,6%) детям из-за снижения массы тела скорректирована доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ ; 7 (5,7%) детям из-за нейтропении до  $0,5-1,0 \cdot 10^9/l$  однократно снижалась доза ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$ ; 2 (1,6%) детям из-за снижения массы тела потребовалось уменьшение дозировки только РБВ; один ребенок из-за тромбоцитопении получал  $\frac{1}{2}$  дозу от терапевтической ПЕГ-ИНФ- $\alpha 2b$  на протяжении всего времени лечения. Прекращение терапии вследствие нежелательных явлений проведено у 2 (2%) детей. Такие же осложнения ПВТ описаны другими исследователями (Каганов Б. С., 2005, Jara P. et al., 2008, Pawlowska M. et al., 2010, Wirth S. et al., 2010, Indolfi G et al., 2018).

**Частота встречаемости полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с хроническим вирусным гепатитом С.** Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наибольшее прогностическое значение полиморфизма гена *IFNL3* наблюдалось у детей, инфицированных генотипом 1 HCV (табл.3).

Таблица 3 - Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с генотипом 1, RF\_2k/1b HCV и у детей контрольной группы

Генотипы и аллели	Дети с ХГС (n=48)		Контрольная группа (n=25)		$\chi^2$	P	OR (95% CI)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>							
C/C	8	0,167	12	0,480	7,40	0,01	0,22 (0,07-0,65)
C/T	30	0,625	11	0,440			2,12 (0,79-5,67)
T/T	10	0,208	2	0,080			3,03 (0,61-15,08)
rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>							
T/T	22	0,458	16	0,640	2,73	0,26	0,48 (0,18-1,29)
T/G	25	0,521	8	0,320			2,31 (0,84-6,36)
G/G	1	0,021	1	0,040			0,51 (0,03-8,53)

Анализ частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC локуса rs12979860 C>T гена *IFNL3* позволил установить, что эта аллель статистически значимо чаще регистрировалась у детей контрольной группы, а гомозиготный вариант TT локуса rs12979860 C>T гена *IFNL3* статистически значимо чаще регистрировался у детей с генотипом 1 HCV ( $p=0,01$ ). Исследование полиморфного варианта rs8099917 T>G гена *IFNL3* у детей с ХГС и в контрольной группе не выявило различий в отношении распределения аллелей ( $p=0,26$ ).

Аналогичное сравнение проведено между детьми с генотипами 2,3 ХГС и детьми контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4 - Частота полиморфизмов гена *IFNL3* у детей с генотипами 2,3 HCV и у детей контрольной группы

Генотипы и аллели	Дети с ХГС (n=32)		Контрольная группа (n=25)		$\chi^2$	p	OR (95% CI)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
rs12979860 C>T гена <i>IFNL3</i>							
C/C	8	0,250	12	0,480	3,27	0,2	0,36 (0,12-1,11)
C/T	20	0,625	11	0,440			2,12 (0,73-6,16)
T/T	4	0,125	2	0,080			1,64 (0,28-9,79)
rs8099917 T>G гена <i>IFNL3</i>							
T/T	17	0,531	16	0,640	0,4	0,53	0,68 (0,23-2,01)
T/G	14	0,438	8	0,320			1,53 (0,51-4,62)
G/G	1	0,031	1	0,040			0,8 (0,05-13,47)

При анализе частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и TT сайта rs12979860 C>T гена *IFNL3* у детей с генотипами 2,3 HCV, а также частоты носительства полиморфных вариантов сайта rs8099917 T>G гена *IFNL3* статистически значимой разницы по сравнению с группой контроля не получено ( $p=0,2$  и  $p=0,53$  соответственно).

### Прогностическая значимость полиморфизмов гена *IFNL3* для оценки эффективности ПВТ хронического вирусного гепатита С у детей.

Дети (n=80) с установленным генотипом в зависимости от эффекта лечения были разделены на 2 группы: 52 ребенка (65%) достигших УВО и 28 детей (35%), не ответивших на ПВТ. Обнаружены статистически значимые различия частоты встречаемости аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T в зависимости от эффективности ПВТ (рис 5).



Рисунок 5 – Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T в зависимости от эффекта ПВТ

В группе детей с УВО (n=52) аллельная вариация CC выявлена только у детей с УВО. Гомозиготная аллель TT статистически значимо чаще выявлена у детей группы НО ( $p < 0,001$ ).

Аналогичный анализ проведен для сайта rs8099917 T>G (рис. 6).

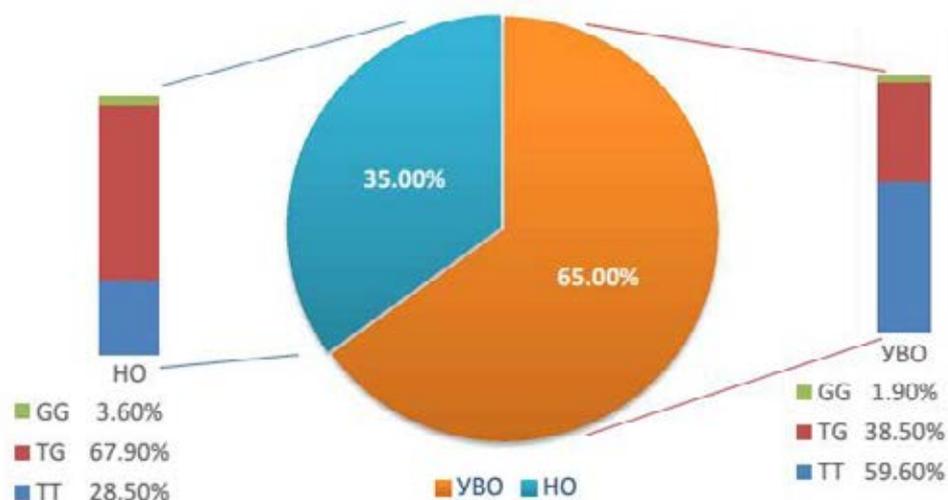


Рисунок 6 – Частота полиморфизмов гена *IFNL3* в локусе rs8099917 T>G в зависимости от эффекта ПВТ

Получены статистически значимые различия у детей в зависимости от ответа на ПВТ для аллельных вариаций гена *IFNL3* в локусе rs8099917 T>G. В группе детей с УВО (n=52) генотипы TT и TG статистически значимо чаще обнаруживались, чем в группе НО (p <0,001).

Для пациентов, инфицированных генотипом 1 и RF\_2k/1b HCV, были характерны статистически значимые различия во встречаемости полиморфных вариантов гена *IFNL3*: аллельный вариант CC встречался только у пациентов с УВО, а аллель TT – только у детей без ответа на терапию. У детей с генотипами 2,3 HCV такой связи полиморфизмов с эффективностью ПВТ не было выявлено. На основании полученных результатов можно предположить, что у детей с ХГС с генотипом 1 и RF\_2k/1b HCV наличие аллельного варианта CC в локусе rs12979860 C>T гена *IFNL3* являлось предиктором эффективности лечения, а гомозигота TT в локусе rs12979860 C>T гена *IFNL3* свидетельствовала о неэффективности ПВТ, что совпадает с результатами других клинических исследований (Thomas D. et al., 2009, Ge D. et al., 2009 Thompson A., 2012).

#### **Влияние цитокинового статуса на эффективность ПВТ у детей с ХГС.**

С целью оценки возможного влияния на исход ПВТ у детей с ХГС, нами был изучен цитокиновый статус у детей с ХГС (табл. 5).

Таблица 5 – Уровень цитокинов сыворотки крови в зависимости от эффективности ПВТ, pg/ml, Me [LQ; UQ]

группы	sCD134	TNF- $\alpha$	IL-1	IL-6	IP-10
1. Дети с УВО (n=47)	400,8 [1,98; 1216]	0,93 [0,4;102]	0,98 [0,34;3,7]	0,55 [0,47;4,55]	206,7 [129,7;369]
2. Дети б/э ПВТ(n=30)	306,0 [1,56; 425]	0,57 [0,38;1,6]	0,36 [0,33;2,5]	0,5 [0,47;1,05]	252,0 [171,4;367]
P <sub>1-2</sub>	p = 0,07	p = 0,2	p = 0,2	p = 0,1	p = 0,5

Статистически значимых различий уровня цитокинов в сравниваемых группах не было получено, что свидетельствовало об отсутствии протективного влияния исследуемых цитокинов на эффективность ПВТ. В работе Колотвина А.В. (2014) было продемонстрировано, что с увеличением количества «мутантных» генов цитокинов (IL-1) уменьшается вероятность достижения УВО, а увеличение количества «мутантных» аллелей гена TNF- $\alpha$  повышает вероятность ускоренного фиброгенеза.

#### **Оценка нутритивного статуса на фоне ПВТ у детей с ХГС.**

С целью оценки безопасности ПВТ нами был исследован нутритивный статус детей с ХГС. Количество детей, с дефицитом МТ на момент окончания ПВТ, в I группе было статистически значимо выше по сравнению со II группой (p <0,00001), МТ снижалась на 0,2 - 14,2 кг у 107 (87,7%) детей в I группе. Во II группе такой тенденции не отмечено, наоборот, по окончании лечения обнаружено увеличение количества детей с нормальной МТ. Большинство детей в обеих группах имели нормальные показатели роста до старта ПВТ, низкорослость была диагностирована у 6 (5 %) детей I группы и у 1 (2%) ребенка во II группе, высокорослость выявлена у 10 (8%) и 6 (12 %) детей в I и II группах соответственно (рис. 7 и 8).

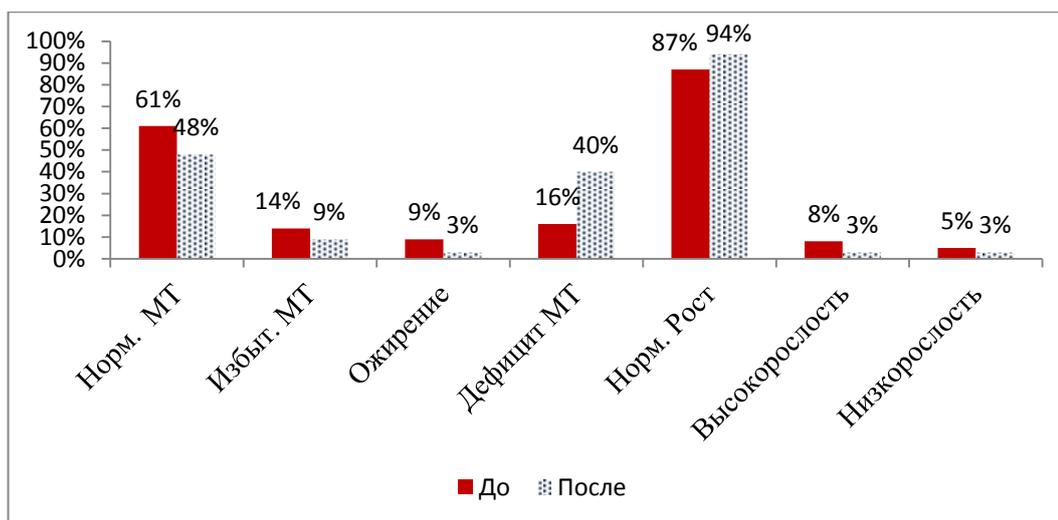


Рисунок 7 – Динамика показателей физического развития детей I группы на фоне лечения

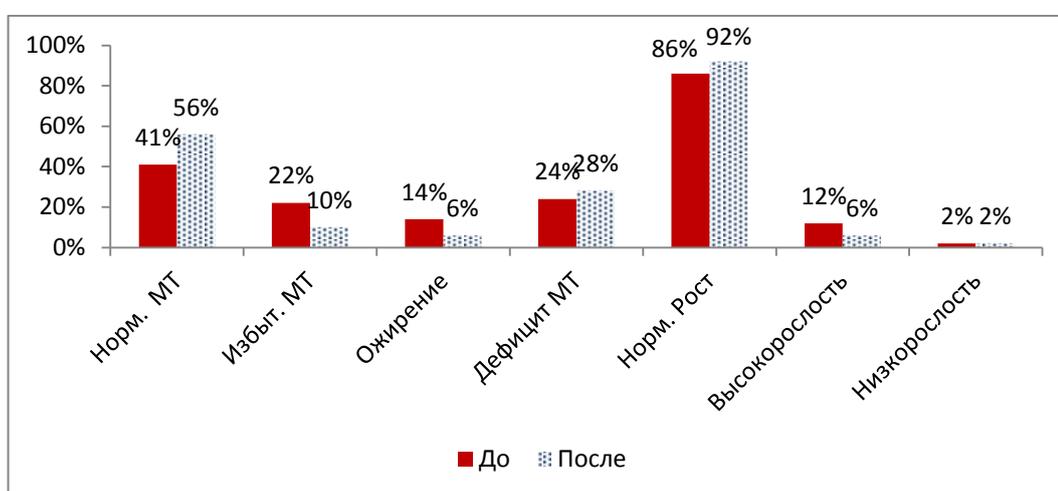


Рисунок 8 - Динамика показателей физического развития детей II группы на фоне лечения

Сравнение динамики антропометрических показателей детей обеих групп до и после терапии представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Антропометрические показатели обеих групп, Me [LQ; UQ]

Показатели	I группа n=122			II группа n=51		
	До	После	p	До	После	p
Рост, см	138,5 [120;161]	140 [123;164]	<0,001*	127 [109;149]	130 [111;152]	<0,001*
МТ, кг	32 [22,6;49,5]	30 [21,5;48,3]	<0,001*	25,8 [17,8;46]	25 [18,4;47]	0,002*
Z-score ИМТ	0,23 [-0,58;0,92]	-0,78 [-1,42;0,1]	<0,001*	0,4 [-0,83;1,17]	0,37 [-1;0,8]	0,15
Z-score роста	0,59 [-0,3;1,24]	0,23 [-0,5;0,93]	<0,001*	0,78 [-0,65;1,53]	1,0 [0,13;1,4]	0,39

\* различия достигли статистически значимого уровня

В исследовании Haber V. et al. (2017) было показано, что неблагоприятный эффект ПВТ на показатели Z роста был более выраженным у пациентов, получавших лечение в течение 48 недель по сравнению с пациентами с 24-недельным курсом ПВТ. В нашем исследовании в зависимости от длительности ПВТ (48 недель при генотипе 1, RF\_2k/1b, 24 недели при 2,3 генотипах), не было выявлено статистически значимых различий между расчетными показателями Z-score ИМТ и Z-score роста ( $p = 0,08$  и  $0,07$ ), что свидетельствовало об отсутствии влияния длительности ПВТ на антропометрические показатели.

Определение композиционного состава тела методом биоимпедансометрии проведено у 99 пациентов - у 56 детей с 48-недельным курсом комбинированной ПВТ и у 43 детей с 24-недельным курсом лечения. При сравнении показателей композиционного состава тела в зависимости от длительности терапии (24 или 48 недель), статистически значимых различий не было получено, по этой причине мы объединили данные в одну группу (табл. 7).

Таблица 7 - Динамика показателей состава тела детей в I группе на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До лечения (n=99)	После ПВТ (n=99)	p
ЖМ, кг	4,8 [2,7;10,5]	3,8 [2,6;8,1]	<0,001
Протеины, кг	5,4 [4,3;7,5]	5,1 [4,0;7,4]	<0,001
Минеральные вещества, кг	1,82 [1,34;2,54]	1,81 [1,27;2,54]	0,3
МСМ, кг	14,3 [11,4;21,3]	13,5 [10;20,3]	<0,001
ОВО, кг	20,05 [16,3;28,6]	19,3 [14,8;27,7]	<0,001

В процессе терапии у детей I группы статистически значимо снижалась жировая, мышечная масса, количество общей жидкости, протеинов. Выявленные изменения в нашей работе соответствуют данным европейских исследователей (Jonas M. et al., 2012, 2014). При индивидуальной оценке композиционного состава тела до лечения был выявлен дефицит: ЖМ у 37 (37,4%) детей, МСМ у 22 (22,2%), минеральных веществ, ОВО, протеинов - соответственно у 47 (47,5%), 23 (23,2%), 22 (22,2%) детей. По окончании ПВТ отмечалось статистически значимое нарастание дефицита: ЖМ, МСМ, минеральных веществ, ОВО, протеинов у 54 (54,5%), 52 (52,5%), 54 (54,5%), 42 (42,4%), 44 (44,4%) ( $p < 0,001$ ) детей соответственно.

Во II группе у 10 (19,6%) детей было выявлено снижение МТ от 0,3 до 6,6 кг. Оценка композиционного состава тела проведена 30 пациентам - у 15 детей с G1 и у 15 детей с G2,3. В связи с отсутствием статистически значимых различий между показателями состава тела у детей вне зависимости от длительности ПВТ ( $p > 0,05$ ), мы объединили этих пациентов в общую группу (табл. 8).

Таблица 8 - Динамика показателей состава тела детей во II группе на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ (n=30)	После ПВТ (n=30)	p
ЖМ, кг	4,7 [2,8;12,1]	4,7 [3,0; 8,5]	0,3
Протеины, кг	6,15 [3,7;8,0]	6,6 [4,3;8,4]	0,4
Минеральные вещества, кг	2,12 [1,43;2,78]	2,07 [1,58;2,81]	0,1
МСМ, кг	17,4 [9,2;25]	17,6 [11,2;23,3]	0,3
ОВО, кг	23,7 [14;30]	24 [16,4;32,4]	<0,001

При оценке показателей состава тела у детей во II группе на фоне терапии ИФН- $\alpha$ 2а было выявлено статистически значимое повышение общей воды организма. Остальные показатели биоимпедансометрии не достигли статистически значимых изменений.

С целью оценки влияния нутритивной поддержки при ПВТ на состав тела нами были проанализированы показатели состава тела детей I группы с дефицитом МТ, получавших дополнительное питание в течение всего периода лечения, и детей с Z-score ИМТ, находившимся на нижней границе нормы, получавших возрастную диету.

Дефицит МТ до начала ПВТ был диагностирован у 19 (15,6%) детей, а у 6 (4,9%) детей обнаружен в ранние сроки ПВТ (3-4 неделя лечения). Этим детям с целью обогащения рациона было рекомендовано введение специализированного лечебного продукта. На момент окончания терапии МСМ у детей с нутритивной поддержкой была статистически значимо больше, чем у детей, получавших только возрастную диету.

При оценке показателей основного обмена (ОО) методом непрямой респираторной калориметрии у больных, выявлялась тенденция к отклонениям метаболических параметров от нормальных величин до старта ПВТ, что вероятнее всего, было связано с несбалансированным питанием в домашних условиях (таблица 9). В мировой литературе отсутствуют данные о проведении данного исследования на фоне ПВТ.

Таблица 9 - Динамика показателей основного обмена детей I группы на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До ПВТ			После ПВТ			p
	Ме	Индивидуальная норма		Ме	Индивидуальная норма		
		Ме-Мин	Ме-макс		Ме-мин	Ме-макс	
ОО, ккал/сут	1154 [906;1542]	1066 [913;1259]	1304 [1116;1539]	1095 [754;1509]	1005 [903;1207]	1229 [1104;1475]	0,5
СОУ, г/сут	93,7* [39;129]	143 [113;192]	214 [168;288,7]	66,1* [25,9;100,7]	136,6 [94,3;188,6]	205,2 [141,5;282]	0,3
СОЖ, г/сут	67,8** [49;93,3]	32 [25,4;43]	64 [50,2;85,5]	74,4** [51;110]	30,2 [21;41,9]	61 [42;83,7]	0,5
СОБ, г/сут	43,1 [34;58,6]	40 [34,1;48,5]	55,4 [47,3;67,1]	41 [28;56,3]	38 [34;45,6]	52,3 [47;63,3]	0,3

\*- значение ниже нижней границы нормы

\*\* - значение выше верхней границы нормы

У детей I группы до проведения ПВТ медиана скорости окисления углеводов (СОУ) ниже нижней границы нормы, медиана скорости окисления жиров (СОЖ) выше верхней границы нормы. По окончании лечения статистически значимой разницы этих показателей (ОО, СОУ, СОЖ, СОБ) не было, но выявлена тенденция снижения медианы ОО, СОЖ, СОБ, а медиана СОЖ, наоборот, имела тенденцию к повышению.

У детей II группы, получавших лечение ИФН- $\alpha$ 2а в течение 48 недель, были так же исследованы показатели метаболограммы. На старте ПВТ Ме всех показателей метаболограммы имели нормальные значения. После окончания ПВТ было выявлено снижение Ме ОО и СОУ ниже нижней границы нормы. (табл. 10).

Таблица 10-Динамика показателей основного обмена детей I группы на фоне ПВТ, Ме [LQ; UQ]

Показатель	До			После			р
	Ме	Индивидуальная норма		Ме	Индивидуальная норма		
		Ме-Мин	Ме-макс		Ме-Мин	Ме-макс	
ОО, ккал/сут	1142 [834;1491]	1092 [941;1416]	1335 [1150;1731]	980* [777;1254]	1020 [948;1240]	1347 [1158;1519]	0,2
СОУ, г/сут	201 [118;230]	139 [101;195]	210 [152;292]	121,5* [88;144]	128 [98;156]	192 [147;235]	0,1
СОЖ, г/сут	40 [19,8;66]	31 [22,5;43]	62,3 [45;87]	49 [31;82]	28,4 [22;35]	57 [44;70]	0,4
СОБ, г/сутки	41,5 [31,2;]	41,5 [35;53]	53 [46,8;74]	46 [33;52]	43 [37;47]	60 [52;65]	0,2

\*- значение ниже нижней границы нормы

При катамнестическом наблюдении через 48 недель после окончания комбинированной ПВТ у детей I группы показатели Z-score роста, Z-score ИМТ, композиционного состава тела, энерготрат покоя и энергетических субстратов полностью восстановились до исходных значений.

На основании проведенных нами исследований составлен диагностический алгоритм и предложены подходы по оптимизации проведения комбинированной ПВТ (рис 9).

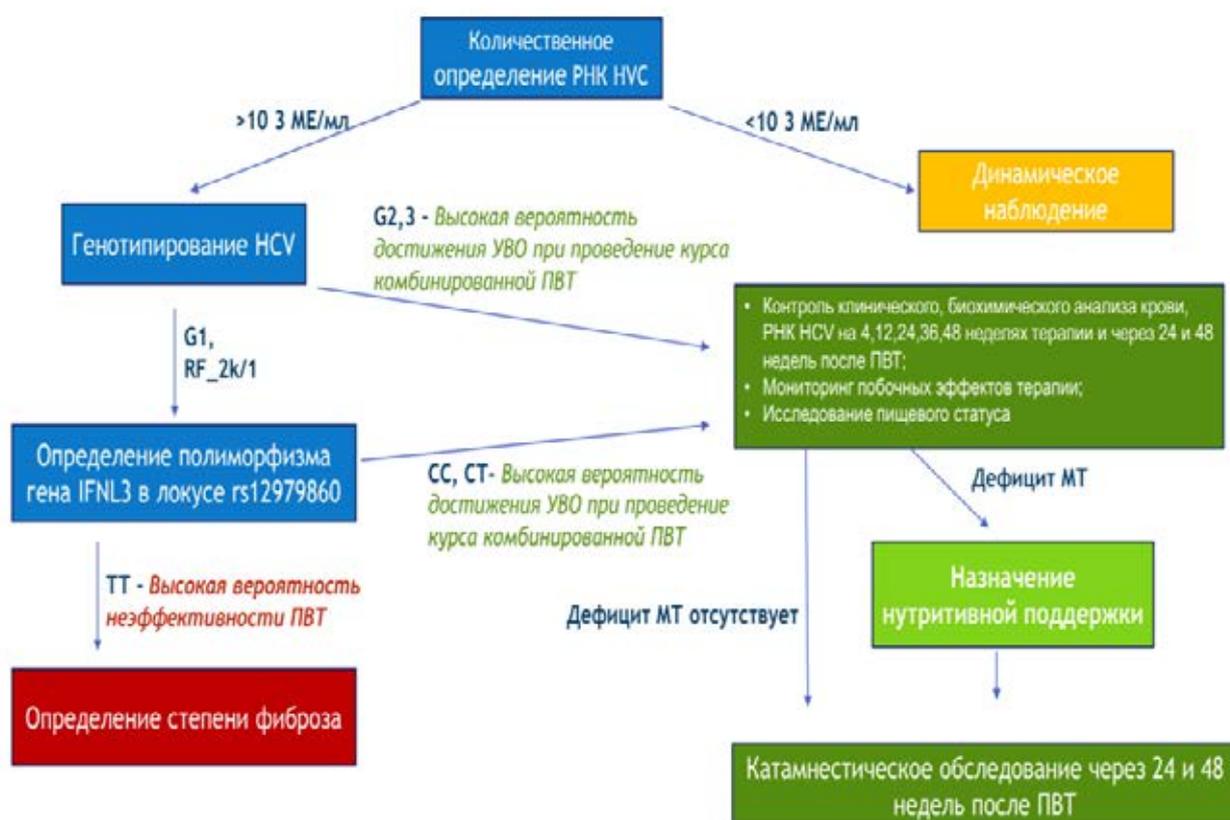


Рисунок 9 – Алгоритм обследования и лечения детей с ХГС

## ВЫВОДЫ

1. Достижение устойчивого вирусологического ответа при комбинированной противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом С зависит от генотипа вируса гепатита С: эффективность лечения при генотипе 3 составляет – 90%, при генотипе 2 – 86%, при генотипе 1 – 51%. Устойчивый ответ зарегистрирован у половины детей с межгенотипной рекомбинантной формой RF\_2k/1b.

2. Назначение комбинированной противовирусной терапии приводит к появлению большого спектра побочных эффектов у детей. Наиболее часто регистрируются гипертермия (100%), астенический синдром (100%), снижение массы тела (87,7%) и задержка роста (82,2%), лейкопения (62%), тромбоцитопения (28%), анемия (25%). Все нежелательные явления полностью регрессируют спустя 48 недель после окончания лечения.

3. Аллель ТТ в локусе rs12979860 С>Т гена *IFNL3* встречается с частотой 65,2% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором резистентности к противовирусной терапии.

4. Аллель СС в локусе rs 12979860 С>Т гена *IFNL3* встречается с частотой 34,8% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором эффективности противовирусной терапии.

5. Полиморфный вариант Т>G локуса rs 8099917 гена *IFNL3* не влияет на исходы терапии и встречается с одинаковой частотой как у здоровых, так и у детей с хроническим гепатитом С.

6. Применение комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у детей оказывает влияние на антропометрические показатели за счет снижения Z-score роста и Z-score ИМТ, а также приводит к изменению параметров композиционного состава тела и основного обмена. Дополнительное нутритивное питание при терапии хронического гепатита С у детей позволяет сохранить возрастную массу скелетной мускулатуры.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования эффективности комбинированной противовирусной терапии всем детям с установленным диагнозом хронического гепатита С, ассоциированного с 1 генотипом HCV, необходимо определять полиморфизм гена *IFNL3* в локусе rs12979860 С>Т до начала ее проведения.

2. Все дети с установленным диагнозом хронического гепатита С, ассоциированного с генотипом 2 HCV, которым планируется назначение комбинированной ПВТ, обязательно должны быть обследованы на межгенотипные рекомбинантные варианты для определения длительности курса лечения и прогноза ее эффективности.

3. При проведении курса ПВТ необходим мониторинг не только абсолютных величин роста и массы тела, но расчет показателей z-score ИМТ и z-score роста до, на фоне и через 48 недель после окончания лечения с целью своевременной коррекции нарушений нутритивного статуса.

4. Дети, имеющие дефицит массы тела, перед началом ПВТ или в процессе лечения, нуждаются в назначении дополнительной нутритивной поддержки.

5. Всем детям перед началом комбинированной ПВТ необходимо определение вирусной нагрузки РНК и генотипа вируса гепатита С. При наличии инфицирования 1 генотипом HCV необходимо определение полиморфизма гена *IFNL3* в локусе rs 12979860 C>T. На фоне проведения курса ПВТ необходимо измерение абсолютных значений массы тела и роста и расчет Z-score этих показателей. При диагностировании дефицита массы тела до старта терапии необходима нутритивная поддержка.

#### ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Строкова, Т.В. Опыт применения комбинированной схемы противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом С / Т.В. Строкова, А.И. Зубович, М.Э. Багаева, А.Г. Сурков, И.В. Прохорова, **И.А. Демкина**, Б.С. Каганов. // Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 24-26 марта 2014г., Москва. – 2014. –С. 300.

2. **Матинян, И.А.** Комбинированная терапия при хроническом гепатите С, ассоциированном с инфицированием HCV 1 генотипа у детей/ И.А. Матинян, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Е.Н. Кутырева, Е.В. Павловская, Н.Э. Фукса, Т.В. Строкова. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2015. –№4. –С.151.

3. **Матинян, И.А.** Особенности нутритивного статуса детей с хроническим гепатитом С на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии/ И.А. Матинян, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Е.Н. Кутырева. Е.В, Павловская, Т.В. Строкова // Вопросы питания. –2015. –№5(84). –С.54.

4. **Матинян, И.А.** Комбинированная терапия при хроническом гепатите С, ассоциированном с инфицированием HCV 3 генотипа у детей / И.А. Матинян, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Е.Н. Кутырева, Е.В. Павловская, Н.Э. Фукса, Т.В. Строкова // Вопросы детской диетологии. –2016.– №3(14). –С.74-75.

5. **Матинян, И.А.** Особенности клинического течения вирусного гепатита С у детей с различными вариантами полиморфизма гена *IL28B*/И.А. Матинян, Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, Т.В. Строкова, О.О. Черняк, М.М.Г. Гаппаров //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2016. –№7 (131). –С.52-55.

6. **Матинян, И.А.** Характеристика нутритивного статуса у детей с хроническим гепатитом С на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии/ И.А. Матинян, Т.Б. Сенцова, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, Б.С. Каганов. // Вопросы диетологии – 2016. – №4(6). – С. 5-9.

7. **Матинян, И.А.** Оценка эффективности комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у детей на основании полиморфизма гена *IL-28B*/ И.А. Матинян, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Е.В. Павловская.// Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А.А. Покровского «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи», 2-4 июня 2016 г., Москва. Вопросы питания. – 2016. –№2 (86). –Приложение. –С.237-238.

8. **Матинян, И.А.** Сравнительная характеристика эффективности комбинированной противовирусной терапии при хроническом гепатите С, ассоциированном с инфицированием HCV 1 и 3 генотипа у детей./ И.А. Матинян, Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович.// В сборнике: Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний. Сборник материалов Школы молодых ученых. –2016. – С.153-154.

9. Сенцова, Т.Б. Полиморфные варианты гена интерферона-лямбда 3 и особенности иммунного ответа у детей с хроническим вирусным гепатитом С / Т.Б. Сенцова, И.А. Матинян, И.В. Ворожко, Л.И. Ильенко, Т.В. Строкова, О.О. Черняк // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – №4(62). – С. 32-36.

10. Матинян, И.А. Эффективность комбинированной противовирусной терапии при различных генотипах ХГС у детей / И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович.// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – №4(62). – С. 140.

11. Матинян, И.А. Оценка влияния комбинированной противовирусной терапии на показатели массы тела и роста у детей с хроническим гепатитом./ И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Е.Н. Кутырева.// **Материалы XVII Всероссийского конгресса с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание», 29-31 октября, 2018г., Москва. Вопросы питания.** – 2018. –№5 (87). –Приложение. –С.143-144.

12. Матинян, И.А. Оценка частоты выявления полиморфизма гена IFNL3 в локусах rs12979860 (C>T) и rs 8099917 (T>G) у детей с HCV, генотип 1 и определение эффективности противовирусной терапии в зависимости от выявленных полиморфизмов/ И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Т.Б. Сенцова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, А.И. Зубович // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. –№2 (28). –С.13.

13. Матинян, И.А. Оценка пищевого статуса у детей с хроническим гепатитом С при проведении комбинированной противовирусной терапии / И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Н.Н. Таран, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, И.В. Ворожко// **Вопросы детской диетологии - 2019.** – №1 (17). – С. 17-22.

14. Sentsova, T. Polymorphic variants of the gene of interferon lambda 3 and features of immune response in children with chronic viral hepatitis C / T. Sentsova, S. Denisova, L. Ilyenko, I. Matinyan// **ESPGHAN 52nd Annual Meeting Abstracts, May 15, 2019. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.** –2019. –№ 68. – P.888.

15. Матинян, И.А. Эффективность комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона у детей с хроническим гепатитом С по сравнению с монотерапией./ И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская, А.Г. Сурков, Н.Н. Таран, М.Э. Багаева, А.И. Зубович // **РМЖ.** – 2019. – № 5 (27). – С.19-23

#### Список условных обозначений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;	ПЕГ-ИНФ-α2b - пегилированный интерферон альфа-2b;
АСТ – аспаратаминотрансфераза;	ХГС – хронический гепатит С;
БВО – быстрый вирусологический ответ;	УВО - устойчивый вирусологический ответ;
ИМТ – индекс массы тела;	Anti – HCV – антитела к антигенам вируса гепатита С;
ИФН-α2a – интерферон-альфа2a;	HCV – вирус гепатита С;
МВО – медленный вирусологический ответ;	IFNL3 - интерферон – лямбда 3;
НО – неэффективный ответ;	LQ – нижний (25-й) квартиль;
РБВ – рибавирин;	Me(mediana) – медиана значений;
РВО – ранний вирусологический ответ;	UQ- верхний (75-й) квартиль.