

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора медицинских наук Горячевой Ларисы Георгиевны
на диссертационную работу Матинян Ирины Александровны
**«Комплексная оценка эффективности противовирусной терапии
хронического вирусного гепатита С у детей»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 - педиатрия

Актуальность исследования. Хронический гепатит С (ХГС) является одной из актуальнейших проблем инфекционной патологии. По тяжести и частоте осложнений, летальных исходов, по экономическому ущербу, наносимому обществу и государству он и с полным основанием относится к разряду социально-значимых болезней. Сегодня ХГС занимает лидирующее место среди всех вирусных гепатитов во всех возрастных группах, в том числе и у детей. Данная проблема остается еще более злободневной в связи с ростом количества женщин детородного возраста, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) и риском вертикальной передачи при отсутствии методов специфической защиты – вакцинации против гепатита С. ХГС у детей характеризуется малосимптомным течением, медленным прогрессированием фиброза печени. Однако у трети этих пациентов еще в молодом трудоспособном возрасте формируются жизнеугрожающие осложнения – фиброз и цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, развиваются не только тяжелые нарушения функции печени, но и сердечно-сосудистой, эндокринной систем и других органов. Одним из значимых клинических достижений последнего десятилетия стало внедрение в схемы противовирусной терапии (ПВТ) ХГС препаратов прямого противовирусного действия. Безусловно, с ними будет связано будущее ПВТ, но сегодня для детей они остаются еще малодоступными и не могут быть использованы у пациентов младше 12 лет. Вместе с тем, клиницистами накоплен большой опыт лечения ХГС у детей препаратами интерферона (ИФН), включая комбинированные его схемы. Данные литературы указывают, что эффективность комбинированной ПВТ напрямую зависит от верифицированного полиморфизма гена IFN- λ 3 и сопровождается большим количеством побочных эффектов, в том числе нарушениями веса и роста детей. Однако в отечественной литературе нет данных по изучению

прогностической значимости полиморфизма гена IFN-λ3 у детей восточнославянского происхождения как предиктора эффективности лечения. До настоящего времени остается мало изученной и проблема нарушения нутритивного статуса. Насколько выражены эти нарушения, как они влияют на дальнейшее развитие ребенка? Недостаточно данных и о влиянии на иммунный статус длительной ИФН-терапии. Эффективность применения ее различных схем должна быть объективно оценена. Препараты IFN используются в лечении и других заболеваний, поэтому изучение этих аспектов является, несомненно, важным, а персонифицированный подход к диагностике и фармакотерапии ХГС у детей может позволить не только прогнозировать развитие и течение этого заболевания, но и повлиять на частоту и выраженность нежелательных явлений (НЯ).

Все вышесказанное обуславливает высокую актуальность, своевременность и практическую значимость диссертационного исследования Матинян И.А., которое посвящено вопросам комплексной оценки эффективности ПВТ у детей с ХГС.

Целью работы стала оптимизация комбинированной схемы лечения у детей с ХГС путем изучения полиморфизмов гена IFN-λ3 и уровня цитокинов и предотвращение нарушений нутритивного статуса.

Задачи диссертационного исследования поставлены четко и решались в рамках корректно сформулированных положений, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.

Научная новизна работы. Методические подходы к изучению проблемы позволили автору получить новые сведения, в частности, в работе показано, что:

- эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения зависит от полиморфизмов гена IFN-λ3 по локусам rs12979860 C>T, rs8099917 T>G. Данное исследование в отечественной литературе произведено впервые.

- синдром цитолиза и высокая концентрация РНК HCV не являются предикторами эффективности ПВТ.

- у детей с перинатальным инфицированием HCV эффективность ПВТ ниже, чем у детей при инфицировании в другие возрастные периоды.

- цитокиновый статус (sCD134, TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10) не влияет на эффективность ПВТ у детей с ХГС.

- неблагоприятное воздействие ПВТ на антропометрические показатели проявляется снижением Z-score роста/ИМТ, а также изменениями параметров композиционного состава тела и основного обмена. Доказано, что степень ухудшения антропометрических показателей не зависит от длительности ПВТ.

- применение дополнительного нутритивного питания при ПВТ у детей позволяет сохранить массу скелетной мускулатуры, свидетельствующую об удовлетворительных показателях обмена белка в растущем организме ребенка.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Работа Матинян И.А. выполнена на базе Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки «Федеральный Исследовательский Центр Питания, Биотехнологии и Безопасности Пищи» на достаточном большом объеме клинического материала: в исследование включено 173 ребенка с ХГС, получавшие различные схемы ПВТ препаратами IFN- α , что отвечает требованиям доказательной медицины и позволяет объективно оценить эффективность данного лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 Windows.

Объем клинического материала и проанализированной информации достаточен для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов. Достоверность результатов не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы. Основные положения диссертации 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. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты, полученные И.А. Матинян в ходе выполнения данного исследования, представляют большую научную и практическую значимость. Разработанный ею алгоритм обследования и лечения детей с ХГС с использованием комбинированных схем ПВТ препаратами IFN- α позволил не только прогнозировать эффективность этой терапии за счет определения полиморфизма гена IFN- $\lambda 3$ в локусе rs12979860 C>T до начала лечения, но и существенно снизить частоту и степень выраженности НЯ. Мониторинг показателей нутритивного статуса в рекомендованные сроки позволяет своевременно выявить нарушения и скорректировать их за счет обогащения рациона специализированным лечебным продуктом. Предложенный алгоритм диагностики и лечения ХГС у детей можно считать весьма эффективным.

Оценка оформления работы и ее содержания. Диссертационное исследование оформлено традиционно, изложено на 142 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 151 источник, из которых 31 отечественных и 120 иностранных авторов. Работа хорошо иллюстрирована 36 таблицами, 23 рисунками и клиническим примером.

Во **введении** Ириной Александровной четко сформулированы актуальность работы, цель и задачи исследования.

Глава 1- обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме ХГС у детей. В нем подробно описаны этиология и генетические особенности структуры вируса, представлены современные данные эпидемиологической ситуации по заболеваемости детей ХГС, путям их инфицирования. Автор указывает, что во всем мире доминирующим путем инфицирования детей HCV является перинатальный путь. Описаны современные методы диагностики ХГС и факторы риска инфицирования.

Большой раздел обзора посвящен лечению ХГС у детей, предикторам эффективности и неэффективности ПВТ. Представлена роль ряда цитокинов и хемокинов (INF- α , белка IP-10, IL-1B, IL-6, TNF- α , NK) в патогенезе хронических поражений печени, а также данные мировой литературы о значении полиморфизма гена IFN- λ 3 на эффективность ПВТ у взрослых пациентов различной расовой принадлежности. Обзор литературы написан хорошим языком, грамотно, легко и с интересом читается.

Глава 2 – «Материалы и методы исследований». Диссертант наглядно представил дизайн исследования и характеристику пациентов, включающих 2 группы больных (1 группа - 122 ребенка с ХГС, получавших курс комбинированной ПВТ ПЕГ-ИФН- α 2b + РБВ, 2 группа - 51 ребенок с ХГС, получавших курс монотерапии ИФН- α 2a). Подробно дано описание клинических и лабораторных методов обследования, критерии включения и исключения в исследование, показатели оценки эффективности проводимой ПВТ. В работе использованы как рутинные биохимические, так и современные иммунологические, молекулярно-биологические, молекулярно-генетические методы с использованием отечественных и зарубежных тест-систем, а также инструментальные методы (УЗИ, эластография, биоимпендарсометрия и другие).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 10.0 с включением методов непараметрической статистики (критерием Вилкоксона, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса), корреляционного анализа Спирмена и ряда других критериев.

Глава 3 - Результаты исследования, включает в себя 4 больших подраздела

В *подразделе 3.1* дана подробная клинико-лабораторная характеристика 2-х групп детей с ХГС, которые были сопоставимы по полу, по источнику инфицирования, по уровню цитолитической активности, но несколько отличались по генотипу HCV (во 2 группе было достоверно больше пациентов с генотипом (G) 3). Была выявлена тенденция к снижению вирусной нагрузки с увеличением длительности болезни. В ходе исследования проведен анализ эффективности различных схем ПВТ. Установлено, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) зависит от генотипа HCV, а надежным критерием успеха лечения является

быстрый вирусологический ответ (БВО). Эффективность комбинированной терапии ПЕГ-ИФН- α 2b + РБВ (1 группа) была выше монотерапии ИФН- α 2a (2 группа): УВО регистрировался в 64,8% против 41,2%, БВО в 52,8% против 37,3%, а у детей с G1 в 49%, против 28%, с G 2,3 в 87,8%, против 54%. В работе показано, что стартовый уровень вирусной нагрузки не зависел от генотипа вируса и не оказывал существенного влияния на частоту УВО, также как и выраженность синдрома цитолиза. Диссертантом проведен тщательный анализ безопасности используемых схем ПВТ и частоты выявления НЯ различной степени. Установлено, что они выявлялись существенно чаще при комбинированной ПВТ (гипертермия - 100%, астенический синдром - 100%, снижение массы тела - 87,7%, задержка роста - 82,2%, лейкопения -62%, тромбоцитопения - 28%, анемия -25%). В связи с выраженностью НЯ изменение дозы препаратов проведено у 18 (14,8%), а прекращение терапии лишь у 2 (2%) детей.

Подраздел 3.2 посвящен характеристике полиморфизма гена IFN- λ 3. Полученные результаты подтвердили значение генотипа rs12979860 гена IFN- λ 3 как фактора риска инфицирования HCV, с наибольшей прогностической значимостью для пациентов с G1. Так, у детей восточнославянского происхождения, инфицированных HCV G1, аллель TT в локусе rs12979860 C>T встречалась с частотой 65,2% и явилась предиктором резистентности к ПВТ, а наличие аллели CC в локусе rs12979860 - предиктором достижения УВО. При анализе однонуклеотидных замен в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IFN- λ 3 также получены статистически значимые сочетания аллельных пар CC и TT у лиц, достигших УВО

Подтверждения значимости полиморфного варианта T>G локуса rs 8099917 гена IFN- λ 3 в патогенезе инфицирования HCV и на исходы ПВТ не получено, он встречался с одинаковой частотой как у здоровых, так и у детей с ХГС.

Подраздел 3.3. посвящен оценке состояния цитокинового статуса и его влиянию на исход ПВТ у детей с ХГС. Статистически значимых различий уровня цитокинов в сравниваемых группах, как у пациентов, достигших УВО, так и у пациентов без эффекта от терапии, не установлено, что свидетельствовало об отсутствии протективного влияния исследуемых цитокинов на эффективность ПВТ.

Любопытные данные получены автором при комплексной оценке полиморфизма гена $INF-\lambda 3$ и иммунологических маркеров, характеризующих экспрессию гена $INF-\lambda 3$. Доказано, что у детей с ХГС при полиморфных вариантах G/G и T/G rs8099917 развитие заболевания происходило при более низких уровнях CD134, чем у детей с T/T генотипом. Связи полиморфизма rs1299860 с концентрацией провоспалительных цитокинов и интерферон- γ индуцибельного белка IP-10 в исследуемых группах не обнаружено.

Эти данные еще раз подтверждают значимую роль полиморфизмов гена $INF-\lambda 3$ в патогенезе ХГС и подкрепляют имеющиеся ранее рекомендации по исследованию аллелей генов rs1299860 и rs8099917 перед проведением ИФН-терапии ХГС.

Подглава 3.4 посвящена оценке нутритивного статуса детей с ХГС на фоне проводимой ПВТ. Результаты исследования подтвердили существенные измерения антропометрических показателей во время курса лечения за счет снижения Z-score роста и Z-score ИМТ, а также изменение параметров композиционного состава тела и основного обмена. Вместе с тем, было установлено отсутствие влияния длительности ПВТ (24 или 48 недель) на антропометрические показатели детей. В ходе лечения пациентов I группы статистически значимо отмечалось 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 2 группе до начала ПВТ выявлена тенденция к отклонениям метаболических параметров от нормы и дефицит МТ у 19 (156%), что вероятнее всего, было связано с несбалансированным питанием в домашних условиях.

С целью оценки влияния нутритивной поддержки при ПВТ на состав тела 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. На момент окончания терапии МСМ у детей с нутритивной поддержкой была статистически значимо больше, чем у детей, получавших только возрастную диету. Дополнительное нутритивное питание при терапии ХГС у детей позволяет сохранить возрастную массу скелетной мускулатуры.

Глава 4 . В ней представлен алгоритм лечения детей с ХГС. Оптимизация режима комбинированной ПВТ, предложенная диссертантом, позволяет повысить эффективность, избежать осложнений и снизить частоту НЯ при проведении длительного курса ИФН_терапии.

Глава 5 - «Обсуждение полученных результатов». В этой главе суммированы и обобщены результаты исследования, проведен анализ полученных данных и сравнение их с результатами отечественных и международных исследований. На основании этого автор, обосновывает выводы и положения, выносимые на защиту. Можно отметить, что представленный диссертантом материал по эффективности комбинированной схемы ПВТ и частоте основных НЯ соответствуют мировому опыту изучения этой проблемы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, закономерно вытекают из проведенных исследований и научно обоснованы.

Имеется **приложение**, содержащее среднесуточное количество пищевых веществ и энергетическую ценность диет, которые получали дети за период лечения.

Автореферат И.А.Матинян составлен в классической форме. полностью отражает материал, изложенный в диссертации, и соответствует требованиям ВАК.

Вопросы и замечания. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В работе есть небольшие стилистические ошибки, повторы, автор не всегда придерживался указанных сокращений. При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Чем вы можете объяснить, что эффективность ПВТ в группе детей с перинатальным путем инфицирования ниже, чем у пациентов, инфицированных иными путями в более старшем возрасте?
2. При использовании других схем ПВТ (препаратов прямого противовирусного действия) данные полиморфизма гена IFN-λ3 могут быть предикторами эффективности терапии?
3. Как вы контролировали на практике среднесуточное содержание пищевых веществ и энергетическую ценность диеты у своих пациентов?

4. Вы говорите о необходимости нутритивной поддержки при проведении ПВТ. Когда и кому она должна назначаться конкретно?

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

Заключение

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Матинян Ирины Александровны «Комплексная оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН Строковой Татьяны Викторовны, доктора медицинских наук, профессора Сенцовой Татьяны Борисовны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей современное и рациональное решение вопросов терапии ХГС у детей. Данная работа имеет неоспоримое научно-практическое значение для современной педиатрии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, содержанию и оформлению работа Матинян И.А. полностью соответствует требованиям п.9 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в редакции правительства РФ №335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней»

Федерального медико-биологического агентства России

доктор медицинских наук (код специальности:

14.00.10 – инфекционные болезни, 14.00.36 –аллергология и иммунология)

Горячева Лариса Георгиевна

Почтовый адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.9

Тел.: (812) 234-34-16 E-mail: goriacheva@list.ru



Подпись руки Л.Г. Горячевой
Удостоверяю 27.01.2020
Зав. канцелярии Егорова Л.Я.