

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Суркова Андрея Николаевича 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

Актуальность проблемы хронического гепатита С (ХГС) у детей определяется повсеместной распространенностью и высоким риском развития осложнений. Проблема гепатита С у детей остается злободневной в связи с ростом количества женщин детородного возраста, инфицированных вирусом гепатита С и риском вертикальной передачи. 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. Согласно современным представлениям, персонифицированный подход к диагностике и фармакотерапии ХГС у детей предусматривает проведение генетических исследований, позволяющих прогнозировать развитие и течение этого заболевания. Эффективность комбинированной ПВТ напрямую зависит от верифицированного полиморфизма гена *IFNL3* и сопровождается большим количеством побочных эффектов. Проблема изменения нутритивного статуса у детей с ХГС на фоне лечения остается мало изученной.

Диссертация Матинян И.А. посвящена вопросам комплексной оценки эффективности противовирусной терапии ХГС у детей. Целью работы стала оптимизация комбинированной схемы лечения у детей с ХГС путем изучения полиморфизмов гена *IFNL3* и уровня цитокинов и предотвращение нарушений нутритивного статуса. В настоящее время в отечественной литературе исследования по изучению прогностической значимости полиморфизма гена *IFNL3* у детей восточнославянского происхождения как предиктора эффективности

лечения не проводились, что обуславливает высокую актуальность, своевременность и практическую значимость проведенного автором исследования. Все вышесказанное обуславливает актуальность и практическую значимость диссертационной работы Матинян И.А.

### **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 *IFNL3* по локусам rs12979860 C>T, rs8099917 T>G на. Данное исследование в отеченной литературе произведен 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- $\alpha$ , 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 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.

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

### **Достоверность полученных результатов**

Научные положения, сформулированные автором в данной диссертации основаны на изучении достаточного объема клинического материала и медицинской документации. Корректно поставленные цель и задачи исследования, достаточное количество наблюдений, большой объем клинико-лабораторных исследований и

тщательный статистический анализ полученных данных позволяют утверждать о достоверности полученных положений диссертации, выводов и практических рекомендаций. Материалы диссертации были доложены на Российских и международных научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в диссертации Матинян И.А. данные представляют большую научную и практическую значимость. В частности, разработанный алгоритм обследования и лечения детей с ХГС позволил оптимизировать комбинированную противовирусную терапию у детей с ХГС и прогнозировать ее эффективность за счет определения полиморфизма гена *IFNL3* в локусе rs12979860 C>T до начала ее проведения. 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**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов исследования, результатов исследования и их обсуждения, исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 151 источник, из которых 31 отечественных и 120 зарубежных, а также приложения. Работа проиллюстрирована 23 рисунками и 36 таблицами, написана хорошим литературным языком и читается с интересом.

Во введении автором четко сформулированы актуальность работы, цель и задачи исследования.

**Первая глава** является обзором отечественной и зарубежной литературы по вопросам хронического гепатита С у детей. В нем подробно описана этиология

вируса гепатита С, представлен эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ХГС во всем мире и в России. Описаны основные пути инфицирования вирусом гепатита С в мире и в России. Описаны современные методы диагностики и лечения ХГС у детей, предикторы эффективности и неэффективности ПВТ.

Во второй главе, посвященной описанию материалов и методов исследования, дана характеристика обследованных детей (основная группа - 122 ребенка с ХГС, получавших курс комбинированной противовирусной терапии, группа сравнения- 51 ребенок с ХГС, получавших курс монотерапии ИФН- $\alpha$ 2а), описаны применявшиеся методы обследования детей, критерии включения и исключения пациентов в исследование, а также описаны показатели эффективности проводимой противовирусной терапии. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 10.0.

В третьей главе «результаты исследования» приведены полученные автором новые и уникальные сведения:

- 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.

-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.

-аллель TT в локусе rs 12979860 C>T гена *IFNL3* встречается с частотой 65,2% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором резистентности к противовирусной терапии.

-аллель CC в локусе rs 12979860 C>T гена *IFNL3* встречается с частотой 34,8% у детей восточнославянского происхождения, инфицированных генотипом 1 вируса гепатита С, и является предиктором эффективности противовирусной терапии.

-полиморфный вариант T>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.

-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.

В четвертой главе представлен алгоритм лечения детей с ХГС. Предложенная автором оптимизация режима комбинированной ПВТ позволяет повысить эффективность и избежать осложнений лечения у детей.

В пятой главе «обсуждение полученных результатов» автор сопоставляет собственные данные с литературными. Можно отметить, что данные об эффективности комбинированной схемы противовирусной терапии и частоте основных побочных эффектах терапии соответствуют мировому опыту изучения данной 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.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний нет.

### **Заключение**

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,

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:

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

(код специальности: 14.01.08 – педиатрия)



Сурков Андрей Николаевич

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

Тел.: +7 (499) 134-15-82

E-mail: surkov@pczd.ru

Подпись д.м.н. Суркова А.Н. заверяю:

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

к.м.н.



Тимофеева Анна Георгиевна

