

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России**

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ

**«Национальный исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии им. почетного
академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России**

Академик РАН, профессор

Гинцбург А.Л.



2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы Матинян Ирины Александровны **«Комплексная оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность исследования

Несмотря на успехи, достигнутые в области вирусологии, диагностики, лечения ХГС, сохраняются трудности, не позволяющие управлять данной инфекцией. Высокая медико-социальная значимость хронического гепатита С (ХГС) на современном этапе не вызывает сомнений. Проблема гепатита С у детей особенно актуальна в связи с ростом количества женщин детородного возраста, инфицированных вирусом гепатита С, и риском вертикальной передачи. Отсутствие адекватной противовирусной терапии (ПВТ) могут привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в молодом трудоспособном возрасте. Лечение ХГС переживает революцию в связи с разработкой нового класса лекарственных средств – противовирусных препаратов прямого действия, но данные препараты одобрены только с 2019 г для детей старше 12 лет. Для детей в возрасте младше 12 лет для лечения рекомендовано использовать комбинацию пегилированного интерферона α -2b и рибавирина. 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 и коррекции нарушений нутритивного статуса не проводились, что обуславливает высокую актуальность, своевременность и практическую значимость проведенного автором исследования.

Научная новизна работы

В диссертации Матинян И.А. впервые доказано, что эффективность ПВТ у детей восточнославянского происхождения зависит от полиморфизмов гена *IFNL3* по локусам rs12979860 C>T, rs8099917 T>G. Изучены показатели, характеризующие влияние на эффективность ПВТ (синдром цитолиза, высокая концентрация РНК HCV, перинатальное инфицирование, цитокиновый статус - sCD134, TNF- α , IL-1, IL-6, IP-10). Впервые доказано, что степень ухудшения антропометрических показателей не зависит от длительности ПВТ. Впервые продемонстрировано, что неблагоприятное воздействие проявляется изменениями параметров композиционного состава тела и основного обмена.

Достоверность полученных результатов

не вызывает сомнений, так как научные положения диссертации основаны на изучении большого объема клинического материала, который обработан современными и правильными методами статистического анализа. Таблицы и графики, приведенные в диссертации, достоверно отражают результаты проводившегося анализа. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из поставленных задач и полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в диссертации Матинян И.А. данные представляют большую научную и практическую значимость. Разработанный диагностический 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. Полученные в диссертации данные рекомендуются для внедрения в практическое здравоохранение и в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов.

Личный вклад

Автором лично проведена основная работа на всех этапах данного научного исследования, начиная с отбора пациентов, сбора анамнеза лечения и катамнестического наблюдения детей с ХГС. Автором предложен дизайн исследования, самостоятельно определены цели и задачи. Автор лично выполнял непрямую эластографию печени, биоимпедансометрию и оценку основного обмена методом не прямой калориметрии. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации. Лично автором подготовлены к публикации научные статьи по теме диссертации.

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, включающего 151 источник, из которых 31 отечественный и 120 зарубежных, а также приложения. Работа проиллюстрирована 23 рисунками и 36 таблицами.

Во введении автором охарактеризовал актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования. Первая глава является обзором отечественной и зарубежной литературы по вопросам ХГС у детей. В нем подробно описана этиология вируса гепатита С, представлена эпидемиологическая ситуация по заболеваемости ХГС во всем мире и в России. Описаны эпидемиологическая ситуация в мире и в России. Описаны современные методы диагностики и лечения ХГС у детей. Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, в ней дана характеристика обследованных пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от схемы противовирусной терапии (1 группа - 122 ребенка с ХГС, получавших курс комбинированной противовирусной терапии, 2 группа - 51 ребенок с ХГС, получавших курс монотерапии интерферона-альфа2а), описаны применявшиеся методы обследования детей, критерии включения и исключения пациентов в исследование, статистические методы обработки данных. В главах «Результаты» и «Обсуждение» подробно представлены полученные автором

данные, проведен их анализ и сопоставление с имеющимися литературными сведениями. Отдельной главой представлен алгоритм лечения детей с ХГС. Предложенная автором оптимизация режима комбинированной ПВТ позволяет повысить эффективность и избежать осложнений лечения у детей.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК, текст выверен. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний нет

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные положения и 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 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Следует рекомендовать более широкое использование результатов и выводов диссертации в детских лечебно-профилактических учреждениях соответствующего профиля.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах.

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

По ходу выполнения работы, материалы исследований 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.

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, 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.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на клинической конференции отдела вирусных гепатитов и клинической вирусологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России от 20 января 2020г (протокол №1).

Заведующая лабораторией хронических
вирусных инфекций ФГБУ
«НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России, доктор медицинских наук
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»

Минздрава России

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, дом 18.

8 (499) 193-30-01

Email: www@gamaleya.org

Подпись д.м.н. Кистеневой Л.Б. заверяю

Зам директора ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»

по научной работе, д.б.н., профессор

Кистенева Л.Б.



Пронин А.В.

В диссертационный совет Д 208.072.18

на базе ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1)

**По диссертации Матинян Ирины Александровны на тему:
«Комплексная оценка эффективности противовирусной терапии
хронического вирусного гепатита С у детей»
по специальности 14.01.08 – педиатрия**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Директор Гинцбург Александр Леонидович Академик РАН, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Пронин Александр Васильевич доктор биологических наук, профессор медицинские науки 14.00.36- аллергология и иммунология Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв	Кистенева Лидия Борисовна Заведующая лабораторией хронических вирусных инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, доктор медицинских наук

ведущей организации	
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Николаева Л.И. Цирроз печени и гепатоклеточная карцинома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом с: эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты/ Николаева Л.И., Лейбман Е.А., Сапронов Г.В., Юдин А.Н.// Эпидемиология и инфекционные болезни. -2014. -Т. 19, № 2- С. 40-51. 2. Лейбман Е.А. Значение количественного определения core-антигена в сыворотке крови у детей с гепатитом С / Лейбман Е.А., Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Шестакова И.В., Самохвалов Е.И., Ковалев О.Б., Писарев А.Г., Коновалова Л.И., Гришечкин А.Е., Учайкин В.Ф.// Детские инфекции.- 2014.- Т. 13, № 2- С. 8-12. 3. Николаева Л.И. Гепатит С при инфицировании рекомбинантной формой вируса RF2k/1b: течение и терапия/ Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Колотвин А.В., Самохвалов Е.И., Лейбман Е.А., Самоходская Л.М. // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2014.- Т. 19, № 3- С. 9-15. 4. Лейбман Е.А. Особенности течения гепатита С у детей в зависимости от субтипа вируса/ Лейбман Е.А., Николаева Л.И., Самохвалов Е.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Сапронов Г.В., Чередниченко Т.В., Писарев А.Г., Гришечкин А.Е., Михайлов М.И., Учайкин В.Ф.//Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2015. -Т. 14, № 1 (80)- С. 49-55. 5. Николаева Л.И. Сравнительный анализ однонуклеотидного полиморфизма гена IL28 b у больных гепатитом с русских и тувинцев/ Николаева Л.И., Лейбман Е.А., Гришечкин А.Е., Сапронов Г.В., Кичатова В.С., Кожанова Т.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И., Сарыглар А.А.// Биомедицина. -2015.- № 2.- С. 58-64. 6. Николаева Л.И. Эволюция и изменчивость вируса гепатита С и особенности современной лабораторной диагностики маркеров гепатита С/ Николаева Л.И., Лейбман Е.А., Сапронов Г.В.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2015.- Т. 14, № 3 (82)- С. 23-30. 7. Куприянов В.В. Изучение перспектив использования антигена NS4A вируса гепатита С

	<p>для разработки мозаичной рекомбинантной вакцины с самоадъювантными свойствами/ Куприянов В.В., Николаева Л.И., Зыкова А.А., Махновский П.И.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2017. -Т. 16., № 1 (92)- С. 69-74.</p> <p>8. Лейбман Е.А. Исследование значимости обнаружения нуклеокапсидного антигена вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С/Лейбман Е.А., Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Самохвалов Е.И., Ковалев О.Б., Конев В.А., Учайкин В.Ф.// Детские инфекции.- 2017. -Т. 16, № 4- С. 17-21.</p> <p>9. Куприянов В.В. Иммуногенные свойства рекомбинантных мозаичных белков на основе антигенов NS4a и NS4b вируса гепатита С/ Куприянов В.В., Николаева Л.И., Зыкова А.А., Махновский П.И., Котляров Р.Ю., Васильев А.В., Равин Н.В.// Вопросы вирусологии.- 2018.- Т. 63, № 3- С. 138-143.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Адрес ведущей организации

Индекс	123098
Объект	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
Город	г. Москва
Улица	ул. Гамалеи
Дом	д. 18
Телефон	8 (499) 193-30-01
e-mail	info@gamaleya.org
Web-сайт	http://www@gamaleya.org

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Зам. директора по научной работе
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России
доктор биологических наук, профессор А.В. Пронин



