ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Скворцовой Тамары Андреевны** на тему: **«Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. – «Педиатрия»

В распространенности HCV–инфекции за последние годы ведущую роль играет вертикальный путь передачи, при котором частота хронизации наиболее высока и достигает 75–85,7%. Факторами риска вертикальной передачи HCV–инфекции являются высокая вирусная нагрузка у матери, сопутствующая HIV-инфекция, парентеральное использование наркотиков, активное заболевание печени, обусловленное HCV-инфекцией и сопровождающееся повышением цитолитической активности в течение одного года до и во время беременности, и длительное инфицирование женщины. У 24,0% детей, инфицированных вертикальным путём, до 4-х летнего возраста происходит спонтанная элиминация вируса. Фактором, связанным с транзиторной виремией и с элиминацией HCV у новорожденных, является генотип IL28B Rs12979860 CC. Спонтанная элиминация происходит при не–1 генотипе HCV. В остальных случаях развивается хронический гепатит С, протекающий у детей, как правило, бессимптомно, с нормальным или субнормальным уровнем ферментов (АЛТ, АСТ) и нечастым выявлением увеличения печени и селезенки, или неспецифическими клиническими симптомами, такими как астения, диспепсия. При этом выявляются негативные аспекты, как у больного ребёнка, так и в его окружении, не позволяющие оставлять без внимания необходимость проведения лечения. Особенно при решении вопроса о терапии ХГС у детей необходимо учитывать, что тяжёлое заболевание печени, обусловленное HCV инфекцией, лишь у 5,0% детей развивается ещё в детском возрасте, но при отсутствии лечения цирроз печени сформируется

у ещё молодых и трудоспособных лиц. Препаратами выбора для лечения ХГС у детей в настоящее время являются интерфероны-альфа (IFNα) и ингибиторы нуклеозидов. Эффективность монотерапии ХГС рекомбинантным IFNα не превышает 23,0%, что обусловливает целесообразность поиска новых решений с целью повышения эффективности терапии. Значительно эффективнее комбинированная терапия пегилированным IFNα и рибавирином, но всё–таки данный вид интерферонотерапии не является идеальным для детей, учитывая, что длительное применение пегилированного IFN влияет на скорость роста ребёнка, а также на фоне лечения возникают значительные побочные эффекты.

Лечение детей должно быть максимально безопасным, эффективным включать стандартные рекомендуемые лабораторные исследования, не влиять на физическое и психомоторное развитие ребёнка, а также на качество жизни при длительном лечении.

Таким образом, актуальность исследования определила цель работы Т.А.Скворцовой – установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей с хроническим гепатитом С на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования для обоснования подбора индивидуализированной терапии.

Автором проведена комплексная оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, выделены предикторы положительного вирусологического ответа, согласно которым сформированы критерии выбора противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей.

Т.А.Скворцовой установлено, что предикторами положительного вирусологического ответа у детей на интерферонотерапию являются антропометрические показатели пациентов (вес и рост), а, следовательно, возраст детей на момент начала терапии. Лечение более эффективно, если

начало его приходится на возраст от 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) при использовании комбинированной терапии pegIFNα–2b и рибавирином. Эффективность применения rIFNα–2a с rIL–2 зависимости от возраста (веса и роста) детей не имеет. Это позволяет сделать заключение о том, что у детей до 6 летнего возраста при генотипе 2/3 HCV целесообразно использовать при лечении ХГС rIFNα–2a с rIL–2, а достигших возраста 6 лет и старше (рост от 115 см и выше, вес от 23 кг и больше) – комбинированную терапию pegIFNα–2b и рибавирином. Так же, при лечении ХГС у детей pegIFNα–2b и рибавирином на момент начала терапии предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов 2500/мкл и более, нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16–22 ед/мл.

При лечении хронического гепатита С у детей rIFNα–2a и rIL–2 предикторами положительного вирусологического ответа являются уровень абсолютного числа лимфоцитов 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ 540/мкл и более на момент начала терапии.

С учётом выявленных предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию хронического гепатита С у детей Т.А.Скворцовой разработан алгоритм подбора индивидуализированной терапии. Данный алгоритм позволяет определить сроки начала интерферонотерапии, выбрать наиболее эффективную схему лечения, повысить эффективность терапии не зависимо от генотипа вируса гепатита С.

Изложенный материал соответствует поставленной цели и задачам диссертационного исследования Т.А.Скворцовой. Объем выполненной работы, математическая обработка полученных результатов подтверждают достоверность научных выводов. По материалам диссертации опубликована 21 работа, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты диссертационного исследования широко представлены

конференциях международного, Российского и регионального уровней, внедрены в практическое здравоохранение.

Диссертационная работа Скворцовой Тамары Андреевны обсуждена на совместном методическом совещании отдела гастроэнтерологии и отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования НИКИ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Протокол №3 от 29.04.2015 г.)

Таким образом, диссертационная работа Т.А.Скворцовой «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам, а её автор Скворцова Тамара Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Руководитель отдела гастроэнтерологии
НИКИ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Хавкин Анатолий Ильич
тел. 8 (495) 484 02 92
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Тел. 8 (495) 544 18 00
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
gastropedclin@gmail.com

Подпись д.м.н., профессора А.И.Хавкина заверяю:
Ученый секретарь
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор А.Г. Максина

«04» июня 2015 г.

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы

Скворцовой Тамары Андреевны

на тему: «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 — «Педиатрия»

Вирусный гепатит С в детской популяции является одной из самых актуальных и неразрешенных проблем для здравоохранения в мире. Заболеваемость детей хроническим гепатитом С, пути инфицирования, прогрессирование инфекционного процесса, прогноз заболевания, возможности и трудности терапии обусловливают социальную значимость этой проблемы.

Особенностью вируса гепатита С является преимущественно скрытое течение. Оставаясь в течение длительного периода нераспознанным, инфицированные вирусом гепатита С становятся основным источником инфекции, сохраняющей своих возбудителей как биологический вид. Более того, длительная персистенция возбудителя приводит к высокой частоте хронизации, которая на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание.

У детей, как и у взрослых, хронический гепатит С клинически протекает, как правило, бессимптомно, с нормальным/субнормальным уровнем цитолитических ферментов, редким выявлением гепатомегалии/спленомегалии, и невыраженными неспецифическими клиническими симптомами (астения, диспепсия, геморрагический синдром). Морфологические изменения в печени умеренны, однако, несмотря на благоприятный прогноз заболевания в течение первых двух десятилетий жизни, у 4,0–6,0% детей развивается выраженный фиброз и цирроз печени, а в редких случаях – гепатоцеллюлярная карцинома уже в детском возрасте.

Безусловно, детям с хроническим гепатитом С необходимо проводить противовирусную терапию. Первичная цель лечения состоит в том, чтобы

нивелировать инфекцию и предотвратить более поздние её осложнения в виде прогрессирования.

Эффективность интерферонотерапии хронического гепатита С у детей составляет от 0,0% до 90,0% в зависимости от применяемых схем лечения и генотипа вируса гепатита С. Установлено, что у взрослых положительным предиктором исхода интерферонотерапии является быстрый вирусологический ответ, когда стойкая вирусологическая ремиссия достигается в 89,0% случаев, и ранний вирусологический ответ, когда стойкая вирусологическая ремиссия достигается в 70,0% случаев.

У детей в настоящее время предикторы положительного вирусологического ответа, которые необходимы при принятии решения о необходимости и сроках проведения интерферонотерапии с целью прогноза ее эффективности, не установлены, что обуславливают необходимость их выявления с последующей разработкой индивидуализируемого подхода к терапии.

Актуальность исследования и определила цель работы Т.А. Скворцовой – установить предикторы положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей с хроническим гепатитом С на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования для обоснования подбора индивидуализированной терапии.

К основным результатам, представляющим научную новизну, следует отнести:

- ✓ Установленный впервые уровень инфицированности HCV в Российской Федерации по данным официальной статистики 2003–2013гг., что составляет 0,049% детского населения.
- ✓ Доказанные незначительные нарушения структуры печени у 88,7% пациентов.
- ✓ Использование терапевтической комбинации рекомбинантного интерлейкина–2 с рекомбинантным интерфероном альфа-2а, что позволило повысить эффективность терапии вдвое и снизить количество и выраженности побочных эффектов интерферонотерапии.

- ✓ Анализ эффективности лечения детей с генотипом 1 HCV с использованием пегилированным интерфероном альфа–2b и рибавирином: первичная вирусологическая ремиссия достигнута в 82,3%, стойкий вирусологический ответ - в 76,4%.
- ✓ Выявление предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию: возраст ребенка от 6 лет, антропометрические данные (вес от 23 кг и рост от 115 см), а также уровень абсолютного числа нейтрофилов крови 3400/мкл и менее и уровень сывороточного интерферона 16–22 ед/мл; а при использовании схем с рекомбинантным интерлейкином–2 - число лимфоцитов крови 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ – 540/мкл и более на момент начала терапии.

Практическая значимость диссертационной работы Т.А.Скворцовой состоит, прежде всего, в том, что выявленные особенности течения вирусного гепатита С у детей, предикторы положительного вирусологического ответа и созданный алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей определяет сроки начала лечения и позволяет повысить эффективность интерферонотерапии не зависимо от генотипа вируса гепатита С.

Автореферат диссертационной работы Т.А.Скворцовой отражает все основные положения диссертации и написан по стандартному плану, хорошим литературным языком, читается с интересом.

Основу работы составило наблюдение за 148 детьми в возрасте от 1 до 17 лет, из которых 107 детей получили интерферонотерапию. Для диагностики использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования, морфологическое исследование ткани печени. Важным в данной работе является сопоставление данных гистологии и фиброэластометрии печени (проведено одновременно 53 детям), что характеризует как особенности течения хронического гепатита С у детей, так и определяет сроки начала интерферонотерапии.

Достаточный объем, современные адекватные методы исследования и грамотно обработанные полученные результаты позволили автору

сформулировать убедительные и аргументированные выводы, которые целиком основаны на представленных в работе результатах, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, адекватно отражают основные положения диссертационной работы.

Результаты диссертации Тамары Андреевны отражены в публикациях автора (21 печатная работа, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ), обсуждены на ведущих международных и Российских конгрессах педиатров и гастроэнтерологов.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе не имею.

Таким образом, диссертационная работа Скворцовой Тамары Андреевны «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В диссертации решена важная для педиатрии задача – разработан и внедрен алгоритм подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную и практическую значимость.

Диссертационная работа Т.А.Скворцовой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам, а её автор Скворцова Тамара Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Д.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ МЗ РФ
Руководитель краевого детского
гепатологического-гастроэнтерологического
центра КГБУЗ КККЦОМД
_____ В.Н. Панфилова
660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 2 а,
Тел.8(391)243-39-52, e-mail: vpanfoloff@mail.ru

Подпись В.Н. Панфилова
УДОСТОВЕРЯЮ:
зам. нач. управления кадров:
(должность) (подпись) Юркина О.Г. (расшифровка подписи)
«02» 06 2015 г.

02 июня 2015