«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ НИИДИ ФМБА»
Академик РАН, д.м.н. профессор
_____ Лобзин Ю. В.
«26» июля 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости 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»

Актуальность проведенного исследования. Хронический гепатит С (ХГС) остается одной из важнейших проблем мирового здравоохранения, что обусловлено высокой заболеваемостью и частотой неблагоприятных отдаленных исходов гепатита С, длительностью и трудностями его лечения. Во всем мире продолжаются исследования, направленные на изучение различных аспектов ХГС, в том числе и у детей. Внимание исследователей направлено на изучение заболеваемости и путей инфицирования детского населения ХГС, выявление особенностей течения болезни и критериев прогноза, разработку оптимальной тактики противовирусной терапии. Однако еще многие вопросы остаются далеки от своего решения.

По данным ВОЗ инфицированность детского населения вирусом гепатита С (HCV) в развитых странах составляет 0,1–0,4%, в то же время, первичная заболеваемость в Российской Федерации и в различных ее регионах остается мало изученной.

По данным отечественной и зарубежной литературы известно, что у детей, как и у взрослых, ХГС клинически протекает малосимптомно, с нормальным или субнормальным уровенем трансфераз, с минимальными или умеренными морфологическими изменения структуры печени и редкой активацией. аутоиммунных процессов. Однако иногда болезнь бывает и более агрессивна. Так, по данным ряда исследователей, отмечено, что у 4,0-6,0% детей уже в детском возрасте развивается выраженный фиброз и цирроз печени, а в единичных случаях - гепатоцеллюлярная карцинома. В связи с этим необходимо

дальнейшее изучение факторов, влияющих на неблагоприятное течение и исход заболевания, и выявление клинических и лабораторных критериев прогноза.

В настоящее время нет и единого консенсуса в отношении лечения детей с ХГС. Безусловно, своевременно проведенная противовирусная терапия (ПВТ) может предотвратить прогрессирование заболевания, избежать серьезных осложнений и уменьшить риск распространения инфекции, в том числе, и заражение следующего поколения, учитывая возможность перинатальной передачи инфекции. Однако отсутствие прямых показаний (клинических, лабораторных, морфологических) к проведению ПВТ у большинства детей с ХГС, высокий риск развития нежелательных явлений (НЯ), высокая стоимость лекарственных препаратов, наряду с медленным прогрессированием процесса и низкой эффективностью лечения пациентов с генотипом 1 HCV требуют совершенствования тактики терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

В связи с вышесказанным, актуальность работы Т.А.Скворцовой не вызывает сомнений, данное исследование является и своевременным, и актуальным.

Цель и задачи исследования. Целью исследования явилось установление предикторов положительного вирусологического ответа на интерферонотерапию у детей с ХГС на основании комплексной оценки результатов клинико-диагностических методов исследования для обоснования подбора индивидуализированной терапии. Задачи исследования конкретны, их решение позволяет раскрыть цель, поставленную автором.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций и их достоверность. Работа выполнена на достаточном количестве материала. Всего обследовано 148 детей с ХГС, который был установлен согласно рекомендациям EASL, из них 107 – получили ПВТ. Все биохимические, вирусологические и иммунологические исследования проведены в динамике. В работе использованы стандартные методы, включающие как рутинные биохимические и вирусологические методики, так и сложные современные молекулярно-генетические и иммунологические методы (качественное и количественное определение РНК HCV, выявление ДНК и антител класса IgG, IgM герпесвирусов, определение титров сывороточного интерферона (INF), индуцированного INFα, INFγ и ряда субпопуляций Т-лимфоцитов). Также в работе были использованы инструментальные методы исследования – всем больным проведено УЗИ брюшной полости на оборудовании экспертного класса GE LOGIQ 9, TOSHIB Aplio XG V4 в динамике, 93 детям проведена пункционная биопсия печени с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) по R.Knodell (1981), стадии фиброза по V. Desmet (1994), 53 – эластография печени на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) и 40 – ФЭГДС с использованием цифровой видеоэндоскопической системы EVIS EXERA-II (Olympus, Япония).

ПВТ проводилась по 3-м схемам: 1- монотерапия рекомбинантным INFα-2a (rINFα-2a) – 47 чел; 2 - rINFα-2a в комбинации с рекомбинантным интерлейкином-2 (rINFα-2a + rIL2) – 31 чел.; 3 – комбинированная терапия пегилированным INFα-2b с рибавирином (pegINFα-2b +RV) – 29 чел.

Выбранные методики адекватны и позволяют решить поставленные задачи. Полученные данные обработаны с помощью пакетов прикладных программ «SPSS 20» (SPSS Inc., США), параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Анализ диагностической и прогностической значимости прогнозирования эффективности INF-терапии и оценку уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC- кривых.

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения. Положения, выдвинутые автором, выводы и рекомендации полностью основаны на результатах проведенных исследований и вытекают из материалов диссертации.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационная работа Т.А.Скворцовой выполнена по основному плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей»(ФГБНУ НЦЗД) и соответствует основным направлениям Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» (2007-2011), предусматривающей обеспечение высокого качества диагностики, лечения и внедрение современных лекарственных препаратов в практическое здравоохранение, а также Указа Президента РФ от 1.06.2012г. №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы».

Научная новизна исследований и полученных результатов. Проведенный диссертантом анализ первичной заболеваемости детского населения ХГС за 2003-2013 гг. (данные государственной статистики) показал, что за этот период было зарегистрировано 13555 впервые выявленных случаев заболевания, а инфицированность вирусом гепатита С детского населения на территории РФ составила всего 0,049% и оказалась значительно ниже, чем в развитых странах (0,1-0,4%). Полученные данные указывают, вероятнее всего, не на относительное благополучие по HCV-инфекции в детском возрасте, а на низкую выявляемость инфицированных детей.

В своей работе автор показала, что ХГС у детей, несмотря на редкость регистрации гепатомегалии (6,7%), спленомегалии (2,7%), цитолитической активности (незначительное повышение АлТ в 22,2% и умеренное – в 3,4% случаев), достаточно часто имеет клинические проявления - синдром хронической неспецифической интоксикации (87,7%),

диспепсии (41,2%) и геморрагический синдром (10,1%). В 72,5% случаев эндоскопически визуализируются изменения слизистой оболочки ЖКТ, в 60,8% - дисфункции билиарного тракта. Для оценки степени нарушения функции печени Т.А.Скворцовой была успешно использована балльная система, разработанная в ФГБНУ НЦЗД (патент №2473904) и позволившая установить отсутствие нарушения функции печени в 9,4%, незначительные нарушения – в 83,0% и умеренные – в 7,6% случаев.

Результаты проведенного комплексного морфологического и лучевого исследования доказали, что детей с ХГС умеренные структурные нарушения структуры печени выявляются лишь в 11,3% случаев.

Автором впервые показано, что использование в лечение детей больных ХГС rIL-2 в сочетании с rIFNα-2a повышает эффективность терапии в 2 раза, с достижением стойкого вирусологического ответа (СВО) в 48.4%, а у детей с генотипом 2/3 HCV- в 90,0%, кроме того применение rIL-2 способствует снижению частоты встречаемости и выраженности НЯ.

В ходе исследования было подтверждено, что при лечении ХГС у детей с генотипом 1 HCV наиболее эффективной является комбинированная терапия пегилированным INF с рибавирином (pegINFα-2b + RV), при которой первичная вирусологическая ремиссия (ПВР) достигается в 82,3%, а СВО в 76,4%. Эти данные не противоречат результатам зарубежных исследований. Однако, не смотря на высокую эффективность при использовании данной схемы лечения, она не всегда оптимальна, учитывая, что длительное применение pegIFN влияет на скорость роста ребёнка и вызывает значительные НЯ.

Один из важных разделов работы - это установление предикторов положительного вирусологического ответа на ПВТ у детей с ХГС при использовании различных схем лечения и разработка алгоритма подбора индивидуализированной терапии.

Автором впервые установлено, что предикторами положительного вирусологического ответа на терапию ХГС у детей при использовании комбинированной схемы pegINFα-2b +RV являются 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.

Исследования показали, что эффективность терапии при использовании rIFNα-2a в сочетании с rIL-2 не зависит от возраста, а, соответственно, веса и роста детей. Установлено, что предикторами положительного вирусологического ответа при применении данной схемы являются уровень абсолютного числа лимфоцитов крови 2500/мкл и более, и лимфоцитов CD16+56+ – 540/мкл и более на момент начала терапии.

Важнейшим результатом исследования явилось создание алгоритма индивидуального подбора терапии ХГС у детей, согласно которому вначале принимается решение о

целесообразности проведения ПВТ в зависимости от возраста ребёнка (его веса и роста) и степени выраженности фиброза (по данным эластографии/пункционной биопсия печени). А при наличии противопоказаний к ее проведению – проводится оценка степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии по балльной системе. При принятии положительного решения о проведении ПВТ оцениваются предикторы положительного вирусологического ответа с последующим выбором схемы лечения. Данный алгоритм позволяет не только повысить эффективность терапии, уменьшить ее длительность (исключить проведение повторных курсов лечения) и существенно снизить частоту НЯ, но и снизить материальные затраты на лечение ребенка, значимые как для семьи пациентов, так и для здравоохранения в целом.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Настоящее исследование основано на применении современного протокола и принципах доказательной медицины. Важно подчеркнуть, что разработанная методология представленной работы позволила Т.А.Скворцовой осветить с новых позиций целый ряд вопросов, представляющих несомненный теоретический и практический интерес для педиатров, гастроэнтерологов, инфекционистов и установить ряд закономерностей, составляющих новизну исследования

Проведенное исследование показало, что анализ динамики первичной заболеваемости ХГС детского населения в РФ за 2003-2013 годы, выявление наиболее неблагоприятных регионов по инфицированности HCV могут быть использованы при формировании региональных программ оказания медицинской помощи детям больным ХГС.

Установленные предикторы положительного вирусологического ответа на IFN-терапию у детей позволяют индивидуализировано подходить к выбору оптимальных схем лечения, использование которых не только существенно повышает эффективность лечения, но и снижает частоту НЯ.

Внедрение в практику. Результаты, полученные Т.А.Скворцовой в ходе исследования, имеют большое практическое значение и высокий уровень внедрения. В настоящее время они широко используются в работе врачей-педиатров гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГБНУ НЦЗД, отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД, Краевого детского гепатологического – гастроэнтерологического центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства.

Основные положения диссертационной работы и вытекающие из нее выводы доложены и обсуждены на ведущих международных и Российских конгрессах педиатров и

гастроэнтерологов. Также они включены в учебные программы кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

По материалам исследования опубликовано 21 печатная работа, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение №2486526 (Российская Федерация), две приоритетные справки (№ 2014121508 и №2014125099).

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы. Полученные результаты диссертационной работы Т.А.Скворцовой, разработанный алгоритм подбора индивидуализированной терапии ХГС у детей рекомендуется широко использовать в лечебно-диагностической работе педиатрических и инфекционных стационаров, специализированных (гепатологических) и реабилитационных центров. Эти данные должны быть включены в программы последипломного обучения педиатров, инфекционистов, интернов, ординаторов и аспирантов. Результаты рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для врачей. Их использование позволит объективно оценить сроки начала IFN-терапию, прогнозировать ее эффективность на основании предикторов положительного вирусологического ответа.

Диссертационная работа Скворцовой Тамарой Андреевной написана по общепринятому плану и включает 146 страниц компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и метолов исследования, 5-ти глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 27 отечественных и 126 зарубежных источников. Она хорошо иллюстрирована 15 таблицами, 44 рисунками. Автореферат полностью соответствует материалам диссертации. Безусловно, данное исследование, вносит весомый вклад в клиническую медицину и перспективно в плане дальнейших научных разработок. Однако при знакомстве с диссертацией возникли некоторые замечания и вопросы, требующие уточнения.

1. Литературный обзор написан хорошим языком и отражает суть проблемы, однако результаты ПВТ, полученные именно в детских гепатологических центрах РФ, мало представлены.
2. Определялись ли различия в частоте клинических проявлений и структурных нарушений печени в зависимости от возраста и длительности болезни ребенка?
3. В каком возрасте был установлен диагноз цирроза печени у детей с ХГС и не явился ли он результатом микст-инфекции или другого компрометирующего фактора, учитывая столь высокую частоту инфицирования герпесвирусами?..

4. На наш взгляд диссертация несколько перегружена. Представленные данные по интерфероногенезу достаточно спорные и отличаются от многих литературных данных. К тому же эти показатели имеют существенные колебания в зависимости от возраста детей. В задачи исследования не входило изучение интерферонового статуса пациентов, поэтому исключение этого материала не нанесло бы значимого вреда исследованию.

Все высказанные замечания и заданные вопросы не имеют принципиального значения и не умаляют ценность проведенного исследования, которое может быть оценено только положительно.

Заключение

Диссертационная работа Скворцовой Тамары Андреевны «Обоснование индивидуализированной терапии хронического вирусного гепатита С у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке алгоритма подбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и гастроэнтерологии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук,, а её автор Скворцова Тамара Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ НИИДИ ФМБА России 25 мая 2015 года (протокол № 5).

Руководитель отдела вирусных гепатитов
и заболеваний печени ФГБУ НИИДИ ФМБА России
ведущий научный сотрудник, д.м.н.: Л.Г.Горячева

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9
Телефон: +7(911)294-10-08
Электронная почта: goriacheva@list.ru

Подпись руки Л.Г. Горячевой
Удостоверяю 26.05.2015
Канцелярии Егорова Л.Я.