

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кузнецова Н.И. на диссертацию Гольц Майи Львовны на тему: «Роль цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и в процессе противовирусной терапии хронического гепатита С» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертации и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения. В диссертационной работе Гольц Майи Львовны «Роль цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и в процессе противовирусной терапии хронического гепатита С» рассматривается одна из важнейших проблем современной инфектологии – сочетанная форма ВГС/ВИЧ инфекции. Хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция являются наиболее распространенными, социально-значимыми заболеваниями. Высокий процент (до 80%) сочетанной формы этих инфекций, их взаимное отягощающее влияние на течение заболевания, отсутствие решения задачи прогнозирования естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С у этих пациентов указывает на актуальность изучения данной проблемы. В современной литературе широко обсуждается роль иммунной системы при ВИЧ-инфекции и ХГС, однако вопрос иммунопатогенеза при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С относительно мало разработан, что также подчеркивает актуальность темы диссертационной работы М.Л. Гольц.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые проведена сравнительная оценка функциональной активности CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов у пациентов при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфекции. Впервые показано, что у пациентов

с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при высокой ВИЧ-нагрузки уменьшение числа CD4⁺ лимфоцитов совпадает со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением активности ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ . Впервые дана характеристика клинико-иммунологических особенностей сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией на ранних сроках заболевания в зависимости от путей инфицирования. Установлено, что при парентеральном инфицировании наблюдается более агрессивное течение сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ (с развитием саркомы Капоши, ВИЧ-энцефалопатии), сопровождающееся подавлением Т-хелперного звена и активацией цитотоксического звена иммунного ответа. Автором впервые определены предикторы эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С при сочетанной инфекции с ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование стойкого вирусологического ответа.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость для науки полученных автором результатов заключается в том, что в результате проведенного исследования уточнены особенности иммунопатогенеза как естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, так и ВИЧ-инфекции на ранних сроках заболевания. Установлено, что одним из факторов влияющим на прогрессирование сочетанной формы заболевания является дисбаланс цитокинов (нарастание уровня ИФН γ и ИЛ-2, снижение уровня ИЛ-1 β). Показано также, что сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция по сравнению с показателями при ВИЧ-моноинфекции ассоциирована с ранним снижением ИЛ-1 β на фоне выраженного угнетения Т-лимфоцитов и активации цитотоксических клеток. Для практического здравоохранения автором разработаны рекомендации по расширению показателей иммунологического мониторинга в рамках диспансерного наблюдения за пациентами с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией. Автор рекомендует определение ИЛ-1 β и ИФН γ для прогнозирования адекватного иммунного ответа при естественном течении инфекции до начала противовирусной терапии и в сроки проведения контроля вирусологического

ответа на фоне терапии ХГС. В работе представлено клинико-лабораторное обоснование эффективности ПВТ ХГС при сочетанной инфекции с ВИЧ с учетом прогностических критериев стойкого вирусологического ответа (СВО).

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертации

Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на большом фактическом материале. В процессе выполнения работы автором было обследовано 232 пациента. Спектр оцениваемых показателей достаточен для проведения полноценного анализа и выводов, сформулированных в настоящей диссертации. В работе использованы как общепринятые методы исследования, так и специфические методики: проводилось фенотипирование лимфоцитов методом прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами, определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА. Автором грамотно использован современный математический анализ для проведения статистической обработки материалов исследования. Репрезентативность выборки больных, объем и широкий характер исследований, глубокий статистический анализ полученных результатов свидетельствуют о высоком методическом уровне работы, что позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованными и достоверными.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 233 источника (89 на русском и 144 на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 25 рисунками.

Обзор литературы. Автором использован большой литературный материал, позволяющий в полной мере оценить современное состояние проблемы сочетанной ВГС/ВИЧ и ВИЧ инфекции. Основываясь на данных

литературы, автором логично обосновывается актуальность запланированного исследования.

Вторая глава посвящена характеристике обследуемых пациентов и описанию используемых в работе методов исследования и анализа полученных результатов.

В настоящей диссертации автором использован широкий спектр обследования, позволяющий верифицировать диагноз (анализ медицинской документации, клиническое обследование, биохимическое исследование сыворотки крови, инструментальные методы исследования, методы оценки вирусной нагрузки), оценить иммунологический профиль. Грамотная математико-статистическая обработка полученных результатов позволяет считать данное исследование, отвечающим требованиям доказательности.

Глава третья посвящена характеристике клеточного иммунитета и цитокинового статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с учетом динамики клинических проявлений при естественном течении инфекционного процесса. Анализ сопоставления иммунологических характеристик показал, что снижение ИЛ-1 β является ранним показателем прогрессирования иммуносупрессии в обеих группах обследуемых пациентов.

В четвертой главе дается оценка эффективности противовирусной терапии ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Эффективность противовирусной терапии ХГС автором оценивалась по изменению клинко-иммунологических показателей и вирусной нагрузки вируса гепатита С у обследуемых пациентов. Изучение клинко-иммунологических показателей на фоне противовирусной терапии ХГС при сочетанной инфекции позволило диссертанту сделать вывод об иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС у этой категории больных, который способствовал снижению уровня вирусной нагрузки как РНК ВГС, так и РНК ВИЧ.

В главе обсуждение дается подробный анализ полученных результатов проведенного научного исследования, из которого логично вытекают выводы и практические рекомендации. Автореферат М.Л. Гольц полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Какие клинико-иммунологические показатели являлись критерием сроков наблюдения естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы внедрены и используются на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (420140 Казань, пр. Победы 83, телефон (843) 267-80-72, e-mail nfection@kgmu.kcn.ru), в ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (420097 Казань, ул. Вишневского 2а, телефон (843) 236-22-72, e-mail centre_spid@tatar.ru), в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (420110 Казань, пр. Победы 83, телефон (843) 267-80-13, e-mail rkib.mz@tatar.ru).

Результаты работы могут быть использованы при подготовке врачей-инфекционистов, на циклах тематического усовершенствования, а также внедрены в работу специализированных инфекционных отделений, занимающихся диагностикой и лечением ВИЧ-инфекции и ХГС и являющихся базой для научных исследований этих заболеваний (кафедра инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ 191015 СПб, ул. Кирочная, д. 41, телефон 303 50-00, www.szgmu.ru., e-mail rectorat@spbmapo.ru).

Заключение

Диссертация Гольц Майи Львовны «Роль цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и в процессе противовирусной терапии хронического гепатита С», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора В.Х. Фазылова, является научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача прогнозирования характера естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С у этой категории больных с использованием особенностей цитокинового профиля пациентов, и имеет существенное социально-экономическое значение для клинической инфектологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Профессор кафедры инфекционных болезней
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России
191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41,
телефон 303 50-00, e-mail rectorat@spbmapo.ru
доктор медицинских наук профессор

Н.И. Кузнецов

Подпись *Н.И. Кузнецов*
Заверяю
ученый секретарь Университета
С.А. Саидов
« 6 » 10

