

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы. Актуальность работы не вызывает сомнения, что связано с высокой распространенностью как ВИЧ-инфекции, так и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в мире, а также более быстрым прогрессированием ВГС-ассоциированного заболевания печени при наличии ВИЧ, плохой переносимостью ВААРТ и сниженным ответом на терапию интерфероном у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией. Лечение хронической ВГС-инфекции у коинфицированных пациентов становится приоритетным. Цитокины участвуют во всех этапах развития заболевания при естественном течении, играют важную роль в контроле инфекции на фоне противовирусной терапии, что обусловило направление научного поиска.

В качестве цели исследования автор поставила задачу оценить цитокиновый профиль пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при естественном течении инфекционного процесса и на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленное исследование основано на детальном и всестороннем изучении клинико-лабораторных показателей у 232 пациентов, из них 102 – с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, 49 – с ВИЧ-моноинфекцией, 81 – с ВГС-моноинфекцией. В работе использованы как общепринятые методы

исследования, так и специфические методики: проводилось фенотипирование лимфоцитов методом прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами, определение концентраций цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного ИФА. Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом исследований и репрезентативностью выборки пациентов. Статистический анализ осуществлялся с применением пакета программ «Microsoft Excel 2007».

Основные положения диссертации достаточно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Научная новизна исследования и научных результатов

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы состоит в том, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ+ВГС с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ показано уменьшение числа CD4+ лимфоцитов, совпадающее со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением уровней ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ . В работе впервые дана характеристика клинико-иммунологических особенностей сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции на ранних сроках заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования в сравнительном аспекте с ВИЧ-моноинфекцией; при парентеральном инфицировании установлено более агрессивное течение сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ (с развитием саркомы Капоши, ВИЧ-энцефалопатии), сопровождающееся подавлением Т-хелперного звена и активацией цитотоксического звена иммунного ответа. В результате изучения пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, получавших противовирусную терапию хронического гепатита С, определены предикторы эффективности противовирусной терапии ХГС на основе цитокинового профиля, отражающие формирование стойкого вирусологического ответа в данной группе пациентов.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования. Заключается в обосновании включения

отдельных цитокинов в список показателей иммунологического мониторинга в рамках диспансерного наблюдения за пациентами сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией для прогнозирования адекватного иммунного ответа при естественном течении инфекции и проведении противовирусной терапии ХГС. В работе представлено клинико-лабораторное обоснование эффективности ПВТ ХГС при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции с учетом прогностических критериев стойкого вирусологического ответа (СВО).

Практические рекомендации отличаются конкретностью, и могут быть использованы в клинической практике.

Реализация и апробация результатов исследования

В 14 печатных работах (из них 6 – в рецензируемых изданиях), опубликованных по теме диссертации, содержатся все основные положения данной работы.

Материалы диссертации имеют широкое внедрение, за период с 2009 по 2014 годы доложены и обсуждены более, чем на шестнадцати Всероссийских научных и практических конференциях по актуальным вопросам инфекционных болезней, гастроэнтерологических заболеваний, гепатологии.

Представлены на 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2012», II Международном конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням в 2010, 2011, 2012 годах.

Результаты исследования внедрены и используются на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», в ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» г. Казани.

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 152 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных данных, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 233 источника (89 на русском и 144 на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 25 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Цель исследования поставлена конкретно, задачи соответствуют определенной цели. Принципиальных замечаний по этому разделу нет.

В первой главе «Обзор литературы» автор представляет основные современные представления о значимости цитокинов в клинической практике, роли в иммунном ответе при гепатите С, в формировании иммунопатологии ВИЧ-инфекции; особенностях иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции; противовирусной терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Методическая часть работы подробно изложена во второй главе "Материалы и методы". Следует отметить высокий методический уровень исследовательской части работы, что ещё раз убеждает в достоверности и полноте полученных фактических данных. Методы статистической обработки аргументированы и корректны.

В главе 3 автор представляет собственные исследования клеточного иммунного и цитокинового статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с динамикой клинических проявлений инфекционного процесса на ранних сроках заболевания и с учетом его активности.

Глава 4 содержит результаты по клинко-иммунологической и противовирусной эффективности противовирусной терапии ХГС при сочетанной инфекции, вызванной ВИЧ и ВГС. Получены обоснованные и статистически подтвержденные результаты.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Что вкладывалось в термин «естественное течение» инфекционного процесса и по каким критериям определялись сроки инфицирования ВИЧ и вирусом гепатита С.
2. Отразилась ли коррекция дозы рибавирина при развитии нежелательных явлений у 17,5% больных на устойчивом вирусологическом ответе.
3. Применялась ли антиретровирусная терапия у больных с ВИЧ-инфекцией и учитывалось ли это при назначении противовирусной терапии гепатита.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения. Личный вклад автора в разработку научной задачи несомненен.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

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 с использованием особенностей цитокинового

профиля пациентов, имеющей существенное 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заместитель главного врача по
медицинской части СПб ГБУЗ
«Центр по профилактике и борьбе со
СПИД и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук, профессор

Е.В.Степанова



"_6_" октября 2014 г.

Степановой Е.В. завершено
Начальник *И.И. Турanova и.и.*

Адрес: 190020, г.Санкт-Петербург, улица Бумажная, д.12

Тел. +7-812-786-35-55

Факс: +7-812-495-99-72

Э-почта: aidscentr@zdrav.spb.ru