



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«15» 09 2014 г. № 4/10/884
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук, профессор



Б. Котив

«15» 09 2014 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гольц Майи Львовны «Роль цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и в процессе противовирусной терапии хронического гепатита С», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Диссертационная работа Гольц М.Л. посвящена одной из важнейших проблем современной инфектологии – сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией остается на высоком уровне и в мире, и в Российской Федерации, а благодаря общим путям передачи до 80% пациентов инфицированы и ВГС. В связи с взаимным отягощением и неблагоприятным прогнозом заболевания (неуклонное прогрессирование с формированием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, сниженный ответ на антиретровирусную терапию и противовирусную терапию хронического гепатита С (ХГС) внимание исследователей по всему миру к проблеме ведения больных сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией не ослабевает. До настоящего времени не решена окончательно задача прогнозирования естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ответа на противовирусную терапию ХГС у коинфицированных пациентов. Одним из наименее разработанных остается вопрос иммунопатогенеза сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции.

Цитокины как эндогенные иммуномодуляторы представляются важными факторами, участвующими во всех этапах развития заболевания при естественном течении, а также играющими значимую роль в вирусном

клиренсе, контроле инфекции и регенерации на фоне противовирусной терапии.

Таким образом, избранная автором тема диссертационного исследования, безусловно, актуальна и востребована для клинической инфектологии.

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации под научным руководством доктора медицинских наук профессора Фазылова В.Х.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Целью исследования явилась оценка цитокинового профиля пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при естественном течении инфекционного процесса и на фоне противовирусной терапии ХГС.

Для решения поставленных задач автор подробно исследовала группы пациентов с естественным течением сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, ВИЧ-моноинфекции; группы пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией, получавших противовирусную терапию хронического гепатита С. В группе пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией с естественным течением болезни изучалась динамика отдельных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-10) в зависимости от вирусной нагрузки (РНК ВИЧ и РНК ВГС), функциональной активности клеточных факторов иммунитета (CD4+, CD8+-лимфоциты) и выраженности воспаления (АлАТ) в сравнении с пациентами ВИЧ-моноинфекцией. Также исследованы особенности клинического течения и межклеточных взаимодействий отдельных цитокинов у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на ранних сроках заболевания в сравнительном аспекте с ВИЧ-моноинфекцией. В группе пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, получавших противовирусную терапию, исследовалась ее вирусологическая, клинико-ферментативная и морфологическая эффективность при сравнительной характеристике с ВГС-моноинфекцией. Выявлена динамика ведущих цитокинов во взаимосвязи с клеточными факторами иммунного статуса пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией на фоне противовирусной терапии ХГС. Подобный комплексный подход придает ценность работе, поскольку позволяет дифференцированно подходить к диспансерному наблюдению пациентов, с возможностью прогнозирования адекватного иммунного ответа при естественном течении и на фоне противовирусной терапии ХГС.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором определена сравнительная функциональная активность основных иммунокомпетентных клеток (CD4+, CD8+) с выработкой отдельных цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ВИЧ-моноинфекции; при сочетанной инфекции с высокой ВИЧ-нагрузкой

установлено уменьшение числа CD4+ лимфоцитов, совпадающее со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением – ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ .

Впервые автором дана характеристика клинико-иммунологических особенностей сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией на ранних сроках заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования. 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.

Автором определены предикторы эффективности противовирусной терапии ХГС при сочетанной инфекции с ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование стойкого вирусологического ответа.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

На основании комплексной оценки вирусологических и иммунологических факторов расширены показатели иммунологического мониторинга в рамках диспансерного наблюдения за пациентами сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией с включением отдельных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН γ , ИЛ-10, ИЛ-2) для прогнозирования адекватного иммунного ответа при естественном течении инфекции и проведении противовирусной терапии ХГС.

Полученные данные позволяют представить клинико-лабораторное обоснование эффективности противовирусной терапии ХГС при сочетанной инфекции с ВИЧ с учетом прогностических критериев стойкого вирусологического ответа (СВО).

Практические рекомендации отличаются конкретностью и могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике и в стационарах при определении тактики ведения больных.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом исследований и репрезентативными выборками пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, ВИЧ-моноинфекцией, ВГС-моноинфекцией. Проанализированы результаты 3-летнего (2010-2013 гг.) клинического и лабораторного наблюдения. Объем исследований (клинический материал представлен 232 протоколами историй болезни) достаточен для получения достоверных результатов. Высокий методический уровень исследований и использование стандартных лабораторных методов исследования (в том числе иммунологических) позволяет автору говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности сделанных выводов и основных положений диссертации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Excel». Представленные выводы обоснованы. Автореферат и 14 опубликованных работ (в том числе 6 – в журналах, рекомендованных ВАК) отражают основные результаты исследования.

Структура и содержание работы. Работа написана в традиционном стиле, изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав по результатам собственных исследований), обсуждения результатов, указателя литературы, содержащего 233 источника, в том числе 89 отечественных и 144 зарубежных автора. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей и 25 рисунками. Текст читается легко.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 статей в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Во введении раскрыта актуальность проблемы, изложены цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая значимость работы, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена систематическому обобщению накопленных знаний об особенностях иммунного ответа при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, роли цитокинов в иммунном ответе при гепатите С, основных механизмах формирования иммунопатологии ВИЧ-инфекции при участии цитокинов, клинико-иммунологические особенности сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции, подходах к противовирусной терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выявлены существенные противоречия, касающиеся динамики отдельных цитокинов у пациентов при естественном течении инфекции и на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С. Исходя из выявленных противоречий, автор выделяет нерешенные проблемы, связанные с участием цитокинов в формировании противовирусного иммунного ответа при ХГС в сочетанной инфекции с ВИЧ при естественном течении инфекционного процесса и на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С, которые логично определяют поставленные в работе цели и задачи.

Глава 2 отражает общую характеристику обследованных больных: обследовано 232 пациента, из которых 102 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, 49 – с ВИЧ-моноинфекцией и 81 – с ВГС-моноинфекцией. Из них 59 пациентам с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и всем пациентам с ВГС-моноинфекцией проведен курс противовирусной терапии ХГС. Описаны материалы и методы, в том числе современные высокотехнологичные (ПЦР и ИФА). Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом прямой реакции иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ в сыворотке крови проводили методом ИФА. Для оценки морфологического состояния печени пациентам проводилась эластометрия печени на аппарате «Фиброскан».

Глава 3 посвящена анализу собственных клинических наблюдений. Изучена динамика отдельных цитокинов в зависимости от вирусной нагрузки, функциональной активности клеточных факторов иммунитета и выраженности воспаления в группах естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и

ВИЧ-моноинфекции. Определены клинические и иммунологические особенности, межклеточные взаимоотношения отдельных цитокинов на ранних сроках заболевания у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией. Выявлено, что естественное течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией характеризуется более выраженной дисфункцией Т-лимфоцитов (снижение CD3, подавление CD4 с активацией CD8), увеличением ИФН γ и ИЛ-2 на фоне снижения ИЛ-1 β - раннего показателя прогрессирования иммуносупрессии в обеих сравниваемых группах. На ранних сроках инфицирования у всех пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечено повышение ИФН γ и ИЛ-1 β , при дальнейшем прогрессировании болезни их снижение с увеличением уровня ИЛ-10 на фоне подавления CD4 клеток; при этом у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией наблюдалось более значительное подавление Т-клеточного звена иммунитета с активацией цитотоксических клеток. Установлено, что иммунная дисфункция с участием отдельных цитокинов определяет более агрессивное клиническое течение сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции по сравнению с ВИЧ-моноинфекцией, характеризуется более ранним развитием тяжелых СПИД-индикаторных заболеваний (ВИЧ-энцефалопатия, саркома Капоши, пневмоцистная пневмония).

В 4 главе автором проведена оценка вирусологического ответа, клинико-ферментативной и морфологической эффективности противовирусной терапии ХГС у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией и ВГС-моноинфекцией. Показано, что комбинированная противовирусная терапия ХГС (пегинтерферон и рибавирин) при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции способствует купированию воспалительного процесса с достижением стойкого вирусологического ответа у 65% пациентов с ВГС генотипа 1 и 96% - с ВГС генотипа не 1, достоверно не отличаясь от эффективности у ВГС-моноинфицированных пациентов. При достижении стойкого противовирусного ответа у пациентов сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией выявлено иммунокорректирующее действие ПВТ ХГС в субпопуляциях Т-лимфоцитов (CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -клеток), с повышением уровня ИФН γ и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 β , что в совокупности способствовало снижению уровня РНК-ВИЧ и РНК-ВГС.

Глава «Обсуждение» написана в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Автор грамотно обосновывает свои позиции, исходя из полученных ею результатов.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты работы необходимо широко внедрять в профессиональную медицину, в работу инфекционных отделений стационаров и кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник, занимающихся диагностикой и лечением ВГС- и ВИЧ-инфекции. В связи с этим важно использовать их при

подготовке врачей-инфекционистов на циклах тематического усовершенствования врачей, в учреждениях последипломного образования. 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).

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Гольц М.Л. нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее. В целом, работа выполнена на современном уровне и представляет ценность для практического здравоохранения.

Положительно оценивая рецензируемую диссертацию, следует выделить вопросы, нуждающиеся в обсуждении:

1. Какова динамика цитокинов при естественном течении сочетанной инфекции, может ли она служить для мониторинга и прогнозирования тяжести инфекционного процесса и глубины иммунодефицита?
2. Можно ли использовать отдельные цитокины в качестве предикторов течения сочетанной инфекции?
3. Какое влияние оказывает сочетанная инфекция с ВИЧ на эффективность противовирусной терапии ХГС?

Высказанные замечания в целом не снижают значимости работы.

Заключение.

Диссертация Гольц Майи Львовны на тему: «Роль цитокинов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и в процессе противовирусной терапии хронического гепатита С», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача прогнозирования характера естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции и ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Гольц Майя Львовна заслуживает присуждения

искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры инфекционных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол заседания №15 от 22 августа 2014 года.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, тел. 8(812)2923357,
E-mail: Otdel.npkinir@mail.ru

Профессор кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

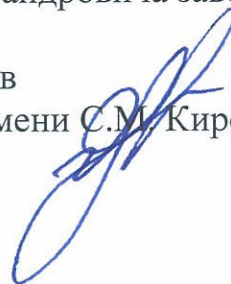
 Д.А. Гусев

Подпись профессора Гусева Дениса Александровича заверяю

Начальник отдела кадров
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

15.09.2014





Д.Е. Гусев