

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Степановой Елены Владимировны на диссертацию Манаповой Эльвиры Равиловны «Клинико-иммуногенетические особенности ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекций, их значение для мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Э.Р.Манаповой является актуальной, что определяется высокой распространенностью ВГС и ВИЧ-инфекции, коинфекции ВИЧ/ВГС, общностью этих заболеваний вследствие одинаковых эпидемиологических, патогенетических особенностей, медико-социальной значимостью обеих инфекций в обществе, что относит их к числу социально-значимых. У ВИЧ-инфицированных пациентов значительно чаще наблюдается прогрессирующее течение лечения хронического гепатита С (ХГС) до цирроза печени, декомпенсации, увеличение вследствие этого летальных исходов. Это безусловно делает крайне актуальной задачу грамотного подхода к ведению пациентов, обуславливает крайнюю необходимость лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных больных. За последние годы разработаны и внедрены различные подходы к терапии гепатита, включающие как интерфероновые, так и безинтерфероновые схемы. У большинства пациентов с ХГС наблюдаются нарушения клеточного, гуморального иммунитета и неспособность к элиминации вируса. Наличие ВИЧ-инфекции усугубляет эти процессы. В иммунопатогенезе заболеваний важную роль играет нарушение баланса продукции цитокинов, соответственно контроль их активности позволит прогнозировать результаты проводимой противовирусной терапии ХГС.

Диссертационное исследование Манаповой Э.Р. посвящено обоснованию клинико-патогенетической эффективности, прогностических

критериев противовирусной терапии ХГС у больных с моно и коинфекцией ВИЧ+ХГС.

Научная новизна

В результате проведенного исследования были получены новые данные по изучению основных иммунокомпетентных клеток с учетом экспрессии отдельных цитокинов у больных при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ВИЧ-моноинфекции, определена сравнительная характеристика основных иммунокомпетентных клеток с учетом экспрессии отдельных цитокинов. Автором впервые дана сравнительная характеристика клинико-иммунологических особенностей на ранних сроках заболевания при различных путях инфицирования ВИЧ-инфекцией; установлено более агрессивное течение заболевания при парентеральном заражении с развитием вторичных заболеваний в течение первых 2 лет, сопровождающееся подавлением Т-хелперного звена и повышением числа цитотоксических клеток иммунного ответа.

Впервые представлена в сравнительном аспекте взаимосвязь генотипов по ИЛ-28В при ВГС, ВИЧ-инфекции и их сочетании с социально-эпидемиологическими факторами, активностью инфекционного процесса и определением их значения при различных схемах противовирусной (ПВТ) ХГС.

Доказана эффективность комбинированной ПВТ ХГС с использованием индукционного метода введения стандартного ИФН-альфа и рибавирина в сравнении с Пег-ИФН-альфа и рибавирином, у пациентов с моно инфекцией ХГС и ХГС/ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии. Определены предикторы иммуномодулирующей эффективности противо-вирусной терапии ХГС (Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа с рибавирином) при моно-ВГС и сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ.

Впервые разработаны различные схемы комбинированной ПВТ с использованием терапии сопровождения с включением рекомбинантного

интерлейкина-1 β и интерферона- γ у пациентов ХГС 1b генотипом, не ответивших на предшествующее лечение.

Показано корригирующее влияние глюкозаминилмурамилдипептида на лейкопоз, при развившейся нейтропении.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация основана на данных обследования 487 больных с ВИЧ-инфекцией и ХГС за период 2000 - 2014 гг. Анализ результатов обследования и лечения проводился с использованием необходимой медицинской документации, амбулаторных и стационарных карт, выписок, данных электронной базы. В работе применены клинические, современные лабораторные (иммунологические, генетические, вирусологические и другие), инструментальные методы исследования, включая эластометрию, пункционную биопсию печени. Больные обследованы многопланово и многократно в динамике болезни и лечения. Выполнен большой объем статистических исследований. Таким образом, представленные научные положения, окончательные выводы и практические рекомендации могут быть признаны обоснованными. Результаты работы наглядно отражены в 89 таблицах, 90 рисунках. Работа содержит клинические примеры, иллюстрирующие полученные автором результаты.

Выводы и положения, выносимые на защиту, отвечают поставленным задачам и основаны на представленном в работе материале.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Диссертационная работа Манаповой Э.Р., посвящена патогенетическому обоснованию иммунологической дисфункции с участием ведущих цитокинов в межклеточном взаимодействии при естественном течении сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией, а также мониторинга ПВТ ХГС в достижении стойкого вирусологического

ответа (СВО). Автором дано клинико-лабораторное обоснование эффективности комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином при моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциях с учетом как общепринятых в достижении СВО прогностических критериев, так и установление прогностической оценки вирусологического ответа на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения. Предложены схемы с использованием ИФН- α , рибавирина, рекомбинантного интерлейкина-1 β или интерферона- γ с учетом генотипов по ИЛ-28В у больных, не ответивших на предшествующее лечение. Определены параметры прогнозирования достижения СВО при комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином у пациентов с моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями. Предложена схема применения глюкозаминилмурамилдипептида для коррекции развившейся нейтропении.

В целом, в диссертационной работе представлены как теоретический, так и практический аспекты проблемы изучения патогенеза и лечения ХГС. Результаты работы внедрены в практику работы врачей РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ, ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница (РКИБ) им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Казанского государственного медицинского университета (ГМУ) Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 19 статей – в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Все положения, вынесенные на защиту, отражены в публикациях. Автор многократно докладывал результаты работы на конференциях, съездах, совещаниях различного уровня. Основные положения проведенных исследований вошли в пособие для врачей по хроническому гепатиту С, в главы монографии «Хронические вирусные гепатиты В, С и D».

Общая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, оформлена в соответствии с существующими требованиями к докторским диссертациям. Работа изложена на 306 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 89 таблиц, 90 рисунков и 5 клинических примеров. Список литературы включает 340 источников, из которых 102 - отечественных, 238 - зарубежных.

Во *введении* обоснована актуальность работы, степень ее разработанности, представлены цель и задачи исследования, новизна работы, ее научная и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет результаты анализа современной литературы по исследуемой теме, отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных и подтверждает актуальность темы исследования. В данной главе проанализированы следующие вопросы: данные об иммунном ответе при ВИЧ и ВГС моноинфекциях с участием цитокинов, подходы к противовирусной терапии ХГС у больных с моноинфекцией и коинфекцией ХГС/ВИЧ, роль генотипов интерлейкина-28В в противовирусном ответе при лечении ХГС у пациентов с моно-ВГС и ВГС/ВИЧ-сочетанной инфекциях.

В *главе 2* представлен дизайн исследования, дана детальная характеристика групп пациентов и использованных методов обследования. В заключительной части главы предоставлена информация об использованных методах статистики.

Глава 3 посвящена данным по клеточному иммунному и цитокиновому статусу пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с динамикой клинических проявлений при естественном течении инфекционного процесса.

В главе 4 представлены результаты лечения пациентов с ВГС-моноинфекцией при применении схем, содержащих стандартные и пегилированные интерфероны, развитие нежелательных явлений с их коррекцией, применение схем, содержащих цитокиновые препараты у больных, не ответивших на предшествующее лечение

В главе 5 даны результаты по лечению гепатита у больных с коинфекцией ХГС/ВИЧ в сравнении с лечением больных с моноинфекцией ХГС с учетом иммунного и цитокинового статуса.

В главе 6 представлен сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у пациентов с моно-ВГС, ВИЧ и ВГС/ВИЧ-сочетанной инфекцией с оценкой ПВТ ХГС.

Заключение суммирует и обобщает полученные результаты. Автор анализирует полученные данные и сравнивает их с результатами других авторов, обосновывает выводы и положения, выносимые на защиту

Выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах.

Поставленные в работе задачи решены полностью.

Указатель литературы представлен современными источниками.

Содержание автореферата соответствует диссертации.

Рекомендации по практическому использованию результатов работы

Результаты проведенного исследования могут быть рекомендованы к использованию врачами-инфекционистами, терапевтами, врачами общей практики при работе с пациентами с ХГС и ВИЧ-инфекцией. Результаты работы могут использоваться в учебном процессе, при обучении студентов додипломного и последипломного образования.

Автор провела очень важную и большую по объему работу, и диссертационное исследование оценивается положительно. В заключение хотелось бы получить более подробное объяснение по следующим вопросам:

1. Правомерно и корректно ли рассматривать длительность инфицирования ВИЧ с момента обнаружения антител. Правильнее говорить о сроке выявления ВИЧ-инфекции, а не о длительности инфицирования

2. При анализе естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ВИЧ-моноинфекции из 92 больных у 21,7% пациентов наблюдалось снижение количества CD4 лимфоцитов менее 350 кл/мкл, при этом наблюдение проводилось в течение 24-36 месяцев. Назначалась ли АРВТ этим пациентам в соответствии с наличием показаний и, как это влияло на исследуемые иммунологические показатели

3. В главе 5 описана группа из 59 коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов, которым назначалась противовирусная терапия гепатита С. Из них у 22% показатели количества CD4 лимфоцитов были ниже 350 кл/мкл, хотелось бы уточнить, как изменялся этот показатель в процессе лечения, назначалась ли антиретровирусная терапия этим пациентам и какой был ответ на противовирусную терапию гепатита у этих больных.

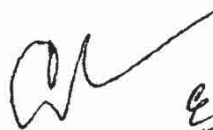
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Манаповой Эльвиры Равиловны «Клинико-иммуногенетические особенности ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекций, их значение для мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С» выполнена при консультировании доктора медицинских наук профессора В.Х.Фазылова, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным трудом, в котором сформулированы теоретические и практические положения, совокупность их можно квалифицировать как решение важной научной проблемы – обоснована роль специфических изменений иммунного, цитокинового статуса в активации воспалительных реакций при ВГС/ВИЧ-инфекции и их значение в формировании вирусологического ответа и эффективности противовирусной терапии

хронического гепатита С при моно и сочетанной с ВИЧ инфекции, что имеет высокую научно-практическую значимость для инфектологии.

По актуальности темы, новизне, научной и практической значимости результатов, объему выполненной работы диссертация Э.Р.Манаповой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент,
заместитель главного врача
Санкт-Петербургского государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
«Центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук профессор



Е.В. Степанова
Елена Владимировна Степанова

Адрес: ул.Бумажная, д.12, г.Санкт-Петербург, 190020
Тел.: +7-812-7863555
email: aidscentr@zdrav.spb.ru

Подпись Е.В Степановой заверяю:

Главный врач
Санкт-Петербургского государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
«Центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями»
доктор медицинских наук профессор



Д.А.Гусев

20.01.2016