

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук професора Дубинської Галини Михайлівни на дисертаційну роботу Мамедової Ельміри Сартипівни на тему «Можливості оптимізації лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих залежно від стадії захворювання», подану до спеціалізованої вченої ради К 20.601.03 на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність теми. ВІЛ-інфекція стала потужним чинником, що призводить до багатофакторного деструктивного впливу на соціальне та економічне життя суспільства. У найбільш уражених регіонах відзначено зниження середньої очікуваної тривалості життя на 15-20 років. Для країн з негативним приростом населення масштабна епідемія ВІЛ-інфекції посилила існуючі демографічні проблеми. Не меншу загрозу для населення України являють хронічні вірусні гепатити. В Україні кількість інфікованих вірусами гепатиту В і С складає понад мільйон осіб і за рівнем інфікованості ми посідаємо одне з перших місць у Європі. Вірусні ураження печінки, зокрема ХГС, все більшою мірою визначають смертність ВІЛ-інфікованих хворих. Коінфекція ВГС і ВІЛ досить поширенна, головним чином тому, що віруси мають спільні шляхи передачі. За даними різних авторів, поширеність ВГС-інфекції серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів варіє від 33% до 59%, а серед осіб, що вживають внутрішньовенно різні наркотичні засоби, може перевищувати 80%. Доведено, що ВГС може прискорювати прогресію ВІЛ-інфекції із зростанням ризику летальності внаслідок розвитку СНІДу. Між тим, питання щодо перебігу ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також оцінки ефективності ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС залишається нез'ясованим і тому вивчення особливостей перебігу та оцінки ефективності ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих в залежності від вираженості запального процесу та фібротичних змін у печінці, імунного статусу пацієнта та генотипу ВГС з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ/ХГС коінфекцію представляється на сьогодні актуальним і своєчасним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№0114U004673) та «Проблеми ко-інфекції та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (№0114U004672).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором здійснено літературно-патентний пошук, обґрунтовані мета і завдання, визначена програма наукових досліджень. Самостійно проведені відбір хворих, оцінені результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, проаналізована ефективность лікування. Автором виконані статистична обробка і науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Новизна результатів наукового дослідження полягає в тому, що вперше в Україні проведене комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС та оцінена частота досягнення СВВ у хворих на коінфекцію в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ. Дисертантом вперше проаналізована частота побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з різним ступенем імунодефіциту та запропоновано комплексний підхід до діагностики та лікування хворих в залежності від іммунного статусу.

Впровадження запропонованого підходу щодо ведення хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту підвищує вірусологічну відповідь на АРТ у цій категорії хворих. Крім того, впровадження запропонованої моделі ведення пацієнтів може дати суттєвий економічний ефект через економію часу, необхідного для якісного обстеження хворого, зменшить кількість побічних ефектів, забезпечить клінічний та соціальний ефекти через поліпшення якості життя хворих.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації. Основні положення, сформульовані автором, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглиблого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень, їх обговорення. Дисертація виконана на достатньому обсязі клінічних і лабораторних досліджень. Застосовані методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. Обсяг досліджень та проведений статистичний аналіз забезпечують достовірність отриманих результатів. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в практику ЛПЗ та навчальний процес. Висновки роботи аргументовані, витікають із матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

Оцінка змісту дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежених хворих та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота викладена на 116 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 100 сторінок, ілюстрована 10 таблицями, 19 рисунками. Бібліографія складається із 142 джерел.

У «Вступі» обґрунтувана актуальність обраної теми, мета і завдання дослідження, узагальнена наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У розділі «Огляд літератури» дисертант висвітлює сучасний стан проблеми клініко-патогенетичних особливостей перебігу ВІЛ-інфекції та ХГС, наводить дані, що підтверджують обтяжливий взаємоплив цих інфекцій, аналізує підходи до лікування як з точки зору ВІЛ-інфекції, так і ХГС. Закінчується огляд літератури коротким резюме, в якому автор обґруntовує необхідність проведеного дослідження.

В 2 розділі «Матеріали і методи» наведена загальна характеристика 145 хворих (111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС і 34 хворих на моноінфекцію ХГС), які ввійшли в дослідження - вік, стать, генотип ВГС, виусне навантаження, характер супутньої патології, особливості епідеміологічного анамнезу, критерії

постановки діагнозу ВІЛ-інфекції, ХГС, а також розподіл хворих по групах залежно від ступеня імуносупресії. Крім рутинних методів дослідження, визначалися біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні параметри, проводилося комплексне ультразвукове обстеження з використанням 3D режиму в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD). Статистичний аналіз результатів дослідження проводився за допомогою Microsoft Excel 2007 згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум. Оцінка вірогідності різниць середніх величин у порівнюючих групах (p) проводилась за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t). З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками було введено коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та вірогідність кореляції (p).

Розділ 3 присвячений дослідженню клінічних, лабораторних та ультрасонографічних характеристик ХГС у хворих з ВІЛ-інфекцією залежно від рівня CD4+-Т-лімфоцитів, в якому автор показує, що у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС із рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мл клінічні ознаки перебігу ХГС не відрізнялися від таких при моноінфекції ХГС, а у хворих зі зниженням CD4+-клітин <350 кл/мл достовірно частіше зустрічалися такі симптоми, як шкірний висип, лімфаденопатія, зниження маси тіла, розширявся спектр опортуністичних інфекцій, закономірно реєструвалася супутня патологія травного тракта. При оцінці біохімічної активності запального процесу в печінці було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП та ЛФ) визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом. Вираженість цитолітичного синдрому зворотно корелювала з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів.

В 4 розділі наведені результати комплексного ультразвукового обстеження з використанням 3D режиму в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD) хворих на ХГС у поєднанні із ВІЛ-інфекцією та без неї і показано, що у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС вдвічі частіше реєструвався виражений фіброз печінки F3-4 і його частота зростала з поглибленням імунодефіциту. Доведено, що зниження

CD4+-Т-лімфоцитів <350 кл/мл є незалежним фактором, що пришвидшує прогресування фіброзу.

В 5 розділі представлені дані стосовно ефективності лікування коінфекції ВІЛ/ХГС ПЕГ-ІНФ та рибавірином в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ, проаналізовані гематологічні ускладнення ПВТ у даної категорії хворих. Дисертантом показано, що застосування ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мл має високу ефективність і СВВ досягається у переважної більшості пролікованих - 68,2%. Значно нижчою визначалася частота досягнення СВВ (37,5%) при рівні CD4+-клітин < 350 кл/мл. При цьому хворі з 3 генотипом ВГС відповідали на лікування краще. Найчастішим побічним ефектом ПВТ ХГС була нейтропенія. Її частота корелювала зі ступенем імунодефіциту: так при високому рівні CD4+ >500 кл/мл не відрізнялася від частоти її виникнення при моноінфекції ХГС (23% і 20%) і становила 75% при вираженому імунодефіциті. Дисертант з'ясувала, що застосування АРТ перед початком ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з вираженим імунодефіцитом зумовило зростання частоти досягнення СВВ в 1,5 рази. Враховуючи сукупність гепатотоксичного впливу, дисертант запропонувала додавати адеметіонін до схем ПВТ і довела, що препарат позитивно впливає на переносимість лікування і підвищує ефективність ПВТ при рівні CD4+-лімфоцитів >500 кл/мл: частота досягнення СВВ при додаванні адеметіоніну досягла 81,3% проти 60,7% серед хворих, яким його не призначали.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» присвячений обговоренню результатів дослідження. В розділі розглядаються основні положення та висновки дисертації в співставленні з даними інших авторів.

Висновки відбивають суть виконаної роботи, чітко сформульовані та співставлені з метою і завданнями дослідження.

Практичні рекомендації сформульовані конкретно, зрозуміло для практичного лікаря.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Результати дисертації відображені у 9 друкованих працях, з них 5

статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, у тому числі один деклараційний патент на корисну модель.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичної конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (21-22 травня 2009 р., м. Львів), 5-а IAS конференції «ВІЛ. Патогенез, лікування та профілактика» (19-22 липня 2009 року, ПАР).

Робота написана літературною українською мовою, автореферат повністю відповідає змісту дисертації, відзеркалює основні положення наукової роботи, відображає наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Зміст і оформлення дисертації відповідають встановленим вимогам. В дисертаційній роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки. Вищевказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Мамедової Е.С. та цінність отриманих результатів.

В плані дискусії хотілося б отримати відповідь на запитання:

1. Чим Ви можете пояснити підвищення ефективності ПВТ у хворих з конфекцією ВІЛ/ХГС при додаванні адеметіоніну? Чи спостерігався подібний ефект при моноінфекції ХГС?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Мамедової Ельміри Сартіпівни на тему «Можливості оптимізації лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих залежно від стадії захворювання», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, зав. кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Голубовської Ольги Анатоліївни на базі Національного медичного університету імені О.О.Богомольця є самостійною, закінченою науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в

якій розглянута актуальна в науковому і практичному відношенні проблема. За обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 р. за № 567 «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» Наказу МОН, молоді та спорту України № 1059 від 14.09.11р., а її автор Мамедова Ельміра Сартіпівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 –«інфекційні хвороби».

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»
доктор медичних наук, професор

Дубинська Г.М.



Відгук надійшов 16.08.2015р

Женій септемвінспіціалізований
вченій раді К20.601.03

