

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Пришляк

Олександри Ярославівни на дисертаційну роботу

Мамедової Ельміри Сартипівни на тему «Можливості оптимізації лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих залежно від стадії захворювання», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність теми дослідження. На сьогоднішній день ВІЛ-інфекція залишається в Україні однією з найважливіших проблем суспільної охорони здоров'я, не дивлячись на той значний прогрес у зменшенні рівня захворюваності, підвищення ефективності лікування, що стався у цивілізованому світі. У цілому світі на кінець 2008 року налічувалось 33,4 млн. ВІЛ-інфікованих, 95% яких проживає у країнах з низьким і середнім соціально-економічним розвитком. З 1981 року ВІЛ-інфекція зареєстрована в усіх країнах земної кулі, а в країнах Африканського континенту на півдні Сахари кожен п'ятий досі помирає від СНІДу. Там показник очікуваної тривалості життя зменшився на 20 років.

Досить актуальним на теперішній час є коінфекція ВІЛ та вірусних гепатитів. На сьогоднішній день нові комбінації інфекцій, наприклад, коінфекція з гепатитом С, починають все більше впливати на якість життя хворих, наслідки хвороби та загальну летальність.

Розповсюдженість гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб дуже велика і складає, у середньому, 40%. Згідно даних EuroSIDA, у Східній та Південній Європі вона вища (~ 50%), ніж у Північній (24,5%), оскільки у перших двох регіонах значно більше розповсюджено вживання ін'єкційних наркотиків.

Загалом у світі вірусом гепатиту С інфіковано до 700 млн. осіб, хронічну форму хвороби мають 170 млн. осіб. Враховуючи той факт, що ВІЛ та вірусні гепатити мають спільні шляхи передавання, а вірусом гепатиту С (у зв'язку із

біологічними властивостями збудника) інфікуватись у 10 разів легше, ніж ВІЛ, тому очевидним є факт, що кількість хворих з моноінфекцією гепатиту С значно більше, ніж ВІЛ-інфікованих.

За даними літератури, коінфекція ВІЛ та гепатиту С сприяє прогресуванню як ВІЛ, так і гепатиту С, знижує якість життя хворих та ускладнює проведення специфічної терапії, знижує її ефективність. Поєднана інфекція ВІЛ та ВГС характеризується більш високим вірусним навантаженням РНК ВГС, у порівнянні з моноінфекцією ВГС. У пацієнтів з поєднаною інфекцією рівень CD4+Т-лімфоцитів нижчий на 450кл/мкл крові асоціюється зі значно більш високим рівнем віремії ВГС. У ряді досліджень кінетики вірусів після лікування ПЕГ-ІНФ та рибавірином виявлено, що у пацієнтів із коінфекцією період напіврозпаду віріонів ВГС більш тривалий, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ВГС. Це підтверджує повільнішу швидкість очищення від віrusу на тлі ВІЛ-інфекції.

Сьогодні Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ-інфікованих осіб.

Таким чином, можна говорити про те, що своєчасно і ефективно підіране лікування поєднаної патології ВІЛ та ВГС є важливою умовою досягнення стійкої вірусологічної відповіді при ВГС та оптимізації імунного статусу при ВІЛ. Враховуючи все перераховане, вважаю дисертаційну роботу Мамедової Е.С. актуальною, своєчасною і перспективною, яка має важливе медико-соціальне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана 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 коінфекції 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 задачі, визначена програма наукових досліджень. Самостійно проведені відбір тематичних хворих, оцінка результатів клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, вивчення ефективності лікування та реабілітаційної терапії. Автором виконані статистична обробка і науковий аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації. Основні публікації за темою дисертації мають пріоритетний характер.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Усі наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтвердженні отриманими результатами. При виконанні роботи застосовані сучасні високоінформативні клінічні, біохімічні, імунологічні, морфологічні та інструментальні методи дослідження. Поставлені завдання дослідження вирішені, проаналізовані на сучасному науковому рівні, достовірність результатів дослідження підтверджена сучасними методами математичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. У ході дослідження вперше проведено комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ. Вперше вивчено частоту побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту та запроваджено комплексний підхід до діагностики та лікування таких хворих.

Повнота опублікування основних положень дисертації і рекомендацій про їх використання. За матеріалами дисертації опубліковано 9 друкованих праць, з них 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, у т.ч. 1 деклараційний патент на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження. Впровадження в клінічну практику запропонованого підходу щодо тактики ведення хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, застосування АРТ, що підвищує вірусологічну відповідь у даної категорії хворих. Впровадження моделі обстеження та тактики ведення пацієнтів дасть суттєвий економічний ефект через економію часу, необхідного для якісного обстеження хворого, зменшить кількість побічних ефектів, зумовлює клінічний та соціальний ефекти через поліпшення якості життя хворого.

Оцінки структури дисертації, мови та стилю викладення. Дисертація написана літературною українською мовою, викладена на 116 сторінках друкованого тексту, де основний текст займає 100 сторінок. Дисертація ілюстрована 15 таблицями, 19 рисунками. Список використаних джерел складається із 142 наукових праць (кирилицею – 31, латиницею – 111).

У процесі роботи над дисертацією та авторефератом, питання, які виникли, були обговорені і узгоджені.

Відповідність дисертації паспорту спеціальності, за якою представляється до захисту. Дисертаційна робота Мамедової Ельміри Сартипівни відповідає паспорту спеціальності 14.01.13 – інфекційні хвороби. Зауважень до виконаної дисертації немає, крім окремих побажань щодо деяких неточних виразів і формулювань. Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

Характеристика змісту дисертації

Розділ I. Огляд літератури (22 ст.).

Огляд літератури проведений на аналізі 142 наукових праць, із них – 31 кирилицею та 111 латиницею. Більшість наукових робіт опубліковані за останні 5 років.

Автором проведено детальний аналіз сучасної наукової літератури щодо епідеміологічних досліджень рівня захворюваності на СНІД та ВГС як у світі, так і в Україні. Глибоко вивчені та представлені літературні дані з основних патогенетичних механізмів ураження печінки вірусом імунодефіциту людини та вірусом гепатиту С, а також сучасні патогенетичні ланки як ВІЛ-інфекції, так і ВГС-інфекції. Дисертантом проаналізовано сучасні погляди на вплив ВІЛ на прогресування ВГС-інфекції, а також новітні дані впливу ВГС на перебіг ВІЛ-інфекції. Проведено детальний аналіз сучасних поглядів на лікування хворих на ХГС та ВІЛ-інфекцію.

Розділ II. Матеріали і методи дослідження (3 підрозділи і резюме, 15 ст.).

Дисертаційна робота виконана на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для виконання поставлених в роботі мети і завдань було обстежено 145 хворих на ХГС, серед яких із моноінфекцією ХГС було 34 пацієнти та 111 хворих із поєднаною інфекцією ХГС/ВІЛ. За генотипом ВГС хворі розподілились наступним чином: 93 хворих на ВГС мали 3 генотип, а 53 хворих мали 1 генотип вірусу. За рівнем CD4+T-лімфоцитів у І групу увійшло 44 хворих, у ІІ – 35, а в ІІІ – 32 пацієнти. Усім хворим, що увійшли у дослідження проводили повне клініко-лабораторне дослідження з проведеним ультразвукового обстеження органів черевної порожнини з метою оцінки вираженості фіброзу, що базувались на оцінці стандартного двовимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при

скануванні в тривимірному режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD).

Усім хворим, що увійшли у дослідження проводилось постійне клінічне спостереження. Загальнолабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у динаміці у відповідних лабораторіях Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та комерційних лабораторіях м. Києва – лабораторія «ДІЛА», «Synevo».

Для оцінки ступеню фіброзу дисертант використовувала дані УЗД дослідження, отримані в 2D - режимі, тоді як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вени, а також показники портального кровоплину, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D - режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної ділянки. На основі отриманих даних автор оцінювала ступінь фіброзу печінки. Це сучасна методика визначення ступеня фіброзу описана багатьма провідними науковцями, такими як професор Голубовська О.А. (2008 рік), Lacknea і співавтори (журнал Hepatology, 2005 рік).

Весь комплекс діагностичних досліджень направлений на виконання поставлених в роботі мети і завдань. Використані методики для клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень є високоінформативними і дали можливість отримати об'єктивну і достовірну інформацію.

Чітко викладено сучасні принципи лікування хворих на ХГС/ВІЛ у відповідності з існуючими стандартами.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали допомогою Microsoft Exel 2007 згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками було введено коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та вірогідність кореляції (p).

Для розрахунків використовували програми MS Excel та SP SS 13.0.

Розділ III. Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С в поєднанні з ВІЛ-інфекцією в залежності від стадії хвороби (15 ст.).

Розділ складається із трьох частин та резюме, ілюстрований 6 таблицями і 5 рисунками.

У цьому розділі дисертант аналізує клінічні та лабораторні дані перебігу ХГС. В обох дослідних групах спостерігались відмінності цих показників. У хворих на ХГС із ВІЛ-інфекцією клінічні прояви захворювання реєструвались частіше, ніж у моноінфікованих. Вираженість диспепсичного та астеновегетативного синдромів була вищою у пацієнтів із поєднаною інфекцією.

Це було виявлено і в проявах болю в животі. Пацієнти із поєднаною патологією частіше подавали скарги на тяжкість та біль в правому підребір'ї та епігастрії. Також автор показала, що із поглибленим імунодефіциту (ІІІ група хворих) частота клінічних проявів була значно вищою ($p<0,05-0,01$), ніж у хворих І групи та групи контролю. Характерною особливістю клінічного перебігу у пацієнтів із ХГС/ВІЛ на відміну від моноінфікованих пацієнтів була наявність лімфаденопатії. Також пацієнти ІІІ групи із рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові мали частіше бронхолегеневий синдром та шкірні прояви.

Щодо загального аналізу крові, то частота виявлення лейкопеній та анемій, а також їх вираженість зростала із поглибленим імунодефіциту.

При оцінці біохімічного профілю пацієнтів встановлено, що найвища активність печінкових ферментів визначались у хворих із поєднаною інфекцією та вираженим імунодефіцитом.

Розділ IV. Характеристика даних УЗД у хворих на ХГС в поєднанні з ВІЛ-інфекцією (3 підрозділи і резюме, 11 ст.).

Розділ ілюстрований 2 таблицями та 3 рисунками.

Усім хворим, що увійшли у дослідження проводилось комплексне УЗД органів черевної порожнини в 2D - режимі, що доповнювалось даними отриманими в 3D+PD - режимі.

У цьому розділі переконливо доведено, що для хворих з поєднаним ХГС з ВІЛ характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці в 2D – режимі. Частіше виявлялись та були більш вираженими гепато- та спленомегалія, переважаючими були ознаки порталової гіпертензії. Більше того, спленомегалія виявлялась у 87,8% серед усіх пацієнтів із поєднаною інфекцією та мала виражену кореляцію із рівнем CD4+ Т-лімфоцитів. У половини хворих цієї групи виявлялись збільшення л/в черевної порожнини і цей показник зворотно корелював із їх рівнем CD4+ Т-лімфоцитів.

Вираженість фіброзу печінки булавищою у хворих на ХГС з ВІЛ у порівнянні з моноінфікованими пацієнтами (F3-4 – у 29,7% проти 18,2%). Крім того, було встановлено, що вираженість фіброзу печінки зростала зі зниженням вмісту CD4+ Т-лімфоцитів у групі пацієнтів з поєднаною інфекцією.

Розділ V. Ефективність лікування хронічного гепатиту С поєднаного із ВІЛ-інфекцією інтерфероном а та рибавірином в залежності від стадії хвороби.

Розділ ілюстрований 3 таблицями та 7 рисунками.

Всі хворі отримували комбіноване лікування препаратами ПЕГ-ІНФ альфа-2в і рибавіроном. Всі хворі основної групи розділені на три підгрупи в залежності від рівня CD4+ Т-лімфоцитів.

Кінцева ціль терапії – СВВ – в найменшій мірі була досягнута у хворих третьої підгрупи з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 250-349 кл/мкл крові.

Також, були отримані дані, які свідчать про те, що частота досягнення СВВ при проведенні комбінованої ПВТ хворим з конфекцією ВІЛ/ХГС при збереженні високої кількості CD4+ Т-лімфоцитів (>500 кл/мкл крові) не відрізняється від такої в групі хворих з лише ХГС (80% і 88% відповідно).

Було встановлено, що найнижча частота досягнення біохімічної відповіді, так і вірусологічної, реєструвались серед хворих третьої групи із вираженим імунодефіцитом. В той час, як частота досягнення біохімічної відповіді суттєво не відрізнялась між пацієнтами першої, другої та контрольної групи.

Додавання до схем лікування адеметіоніну мало позитивний ефект на клініко-лабораторний перебіг захворювання.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження (10 ст.). Автор підводить інтегральний підсумок виконаної роботи, основних моментів свого дослідження, наводить перелік основних фрагментів роботи, формулює резюме результатів корегованої терапії ХГС та ВІЛ у залежності від стадії хвороби.

Висновки містять стисле викладення основних здобутків даного дослідження.

Практичні рекомендації викладені чітко, в доступній формі для використання лікарями, які займаються лікуванням хворих на ХГС та ВІЛ.

Відповідність дисертації паспорту спеціальності, за якою представляється до захисту. Дисертаційна робота Мамедової Ельміри Сартипівни відповідає паспорту спеціальності 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Зауважень до виконаної дисертації немає, крім окремих побажань щодо деяких неточних виразів і формулювань. Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Мамедової Ельміри Сартипівни на тему «Можливості оптимізації лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих залежно від стадії захворювання» є завершеною, самостійною науково-дослідною працею, яка вирішує актуальну проблему інфектології - підвищення ефективності лікування хворих з ХГС у поєднанні з ВІЛ-

інфекцією, що передбачає застосування інтерферону а та рибавірину в залежності від стадії хвороби.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Мамедової Е.С. повністю відповідає вимогам п.11, «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженим Постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація рекомендована до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
та епідеміології,
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
д.мед.н., професор



Пішлиак О.Я.

Відмінно отримано 14.08.2015 р.

Член супутар спеціалізованої

вченій ради 14.08.2015

Кандидат О. Е.