

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной работе
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



А.Г. Куликов

15 января 2016.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ о научно-практической ценности диссертации

Манаповой Эльвиры Равиленовны на тему «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 выполненной работы

В диссертационной работе Манаповой Э.Р. «Клинико-иммуногенетические особенности ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекций, их значение для мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С» рассматривается одна из важнейших проблем современной инфекционной патологии – лечение хронического вирусного гепатита С.

Заболееваемость ВГС и ВИЧ-инфекциями остается на высоком уровне в мире и в Российской Федерации, вследствие пересекающихся путей передачи частота сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ составляет 60 – 80% среди потребителей инъекционных наркотиков и 16 – 25% среди пациентов с риском инфицирования половым путем в крупных городах западных стран (Sanchez C, et al., 2013; Sherman K.E. et al., 2001). До настоящего времени не решена окончательно задача прогнозирования естественного течения сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С у данной категории пациентов.

Появление новых схем противовирусных препаратов прямого действия без интерферона и рибавирина для лечения ХГ у ВГС-моноинфицированных и пациентов с ВГС/ВИЧ сочетанной инфекций позволяет достичь стойкий вирусологический ответ (СВО) в более 95% случаев, однако высокая стоимость этих препаратов является недоступной для пациентов большинства стран с низким и средним уровнями дохода

населения. По-прежнему, актуален поиск рациональных методов лечения у пациентов, не ответивших на предыдущий курс ПВТ.

Одним из наименее разработанных остается вопрос иммунопатогенеза сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции при естественном течении и на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С. 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. Эти данные определили цель и задачи настоящего исследования.

Целью исследования явилось определение диагностических взаимосвязей иммуноцитокинового и иммуногенетического статусов с обоснованием клинко-патогенетической эффективности и прогностических критериев анти-ВГС терапии при монотечении и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Для решения поставленных задач автор подробно исследовала группы пациентов с естественным течением ВИЧ-моно и ВГС/ВИЧ сочетанной инфекций; группы пациентов ВГС-моно и ВГС/ВИЧ сочетанной инфекций, получавших противовирусную терапию хронического гепатита С. В группе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при естественном течении заболевания 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 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 при различных путях инфицирования ВИЧ. Изучены клинко-лабораторные показатели у пациентов ХГС (моно- и в сочетании с ВИЧ) при использовании ПВТ Ст-ИФН- α (индукционный метод) или Пег-ИФН- α в комбинации с рибавирином, включая оценку вирусологического ответа на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения для прогнозирования эффективности анти-НСV терапии. В группе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, получавших противовирусную терапию, исследовалась ее вирусологическая, клинко-ферментативная и морфологическая эффективность при сравнительной характеристике с ВГС-моноинфекцией. Выявлена динамика ведущих цитокинов во взаимосвязи с клеточными факторами иммунного статуса у пациентов с ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекциями на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С. Изучено влияние терапии сопровождения комбинированной ПВТ с включением рекомбинантного интерлейкина-10 и интерферона- γ у пациентов ХГС (генотип 1b), не ответивших на предшествующее лечение, с учетом генотипов по ИЛ-28В и оценкой эффективности, безопасности различных схем. 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 и практическая ценность диссертации

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что автором определена сравнительная характеристика основных иммунокомпетентных клеток с учетом экспрессии отдельных цитокинов; при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ установлена разнонаправленность Т-клеточных факторов, совпадающая со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением уровня ИЛ-2, ИФН- γ . Впервые автором дана сравнительная характеристика клинико-иммунологических особенностей с ранних сроков заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования ВИЧ-инфекцией и взаимосвязь генотипов по ИЛ-28В при ВГС, ВИЧ-инфекциях и их сочетании с социально-эпидемиологическими факторами, активностью инфекционного процесса и определением их значения при различных схемах ПВТ ХГС.

Проанализирована эффективность комбинированной ПВТ ХГС с использованием индукционного метода введения Ст-ИФН-альфа и рибавирина в сравнении с Пег-ИФН-альфа и рибавирином, установлена ее сопоставимость у пациентов с моно-ВГС и ВИЧ-инфекцией без АРВТ; выявлено развитие нейтропении на ранних сроках ПВТ (первые 12 недель) с одинаковой частотой у пациентов, получавших индукционные дозы стандартных ИФН- α и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином, за исключением крайне тяжелой степени, которая чаще диагностировалась в группе, получавших Пег-ИФН- α ; при этом назначение глюкозаминилмурамилдипептида (отечественный препарат «Ликопид») оказывало корригирующее влияние на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты, стимулировало лейкопоз, повышало резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов; при данных схемах лечения определено прогностическое значение оценки вирусологических ответов на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения в достижении СВО и отсутствия рецидивов у пациентов с ХГС.

Получены данные об эффективности различных схем комбинированной ПВТ с использованием терапии сопровождения с включением рекомбинантного интерлейкина-1 β и интерферона- γ у пациентов ХГС (генотип 1b), с неблагоприятными генотипами по ИЛ-28В, не ответивших на предшествующее лечение.

Автором определены предикторы иммуномодулирующей эффективности противовирусной терапии ХГС (Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа с рибавирином) при моно-ВГС и сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование СВО, а также показана взаимосвязь уровня экспрессии цитокинов и СОЭ и их значение для прогноза вирусологического ответа на ПВТ.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

На основании комплексной оценки вирусологических и иммуногенетических факторов расширены показатели иммунологического мониторинга в рамках

диспансерного наблюдения за пациентами с ВГС, ВИЧ и сочетанном варианте течения инфекций с включением отдельных цитокинов (ИЛ-1 β , ИФН- γ , ИЛ-10, ИЛ-2) для прогнозирования адекватного иммунного ответа при естественном течении инфекций (особенно на ранних сроках инфицирования) и проведении противовирусной терапии ХГС.

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; для пациентов с ХГС (генотип 1b), не ответивших на предшествующее лечение, предложены схемы с использованием ИФН- α , рибавирина, рекомбинантного интерлейкина-1, 3 или интерферона- γ с учетом генотипов по ИЛ-28В.

Для 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 определены ведущие генотипы по ИЛ-28В на этапе планирования анти-НСV терапии, имеющие взаимосвязи с вирусной нагрузкой и генотипами ВГС, активностью воспалительного процесса (АЛТ) и путями передачи ВИЧ и ВГС.

В рамках лечебно-диагностического мониторинга нежелательных явлений при проведении комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином для коррекции нейтропении предложена схема применения глюкозаминилмурамилдипептида.

Проанализированы результаты 14-летнего (2000-2014гг.) клинического и лабораторного наблюдения 487 пациентов. Высокий методический уровень исследований и использование стандартных лабораторных методов исследования (в том числе иммуногенетических, морфологических) 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 60 опубликованных работ (в том числе 19 – в журналах, рекомендованных ВАК) отражают основные результаты исследования.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Манаповой Э.Р. 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.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

С учетом практической значимости полученных автором результатов диссертационной работы, необходимо широко внедрять их в практическое

здравоохранение, 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 на циклах профессиональной переподготовки по направлению «Инфекционные болезни» и при подготовке врачей-инфекционистов на циклах повышения квалификации, в учреждениях последипломного профессионального медицинского образования. В связи с высокой научной значимостью полученных результатов, следует продолжить и развить соответствующие исследования на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», а также в ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Заключение

Таким образом, диссертация Манаповой Эльвиры Равиловны на тему «Клинико-иммуногенетические особенности ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекций, их значение для мониторинга противовирусной терапии хронического гепатита С» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное значение для медицины в целом и для инфекционных болезней в частности, что соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Манапова Эльвира Равиловна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (протокол № 1 от 11.01.2016 г.).

Доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач РФ
Зав. кафедрой инфекционных болезней,
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Беляева Н.М.

*Беляева Наталья
Михайловна*

Подпись доктора медицинских наук, профессора Беляевой Н.М. удостоверяю.

Ученый секретарь
ГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России



28.01.2016

Савченко Л.М.