

Відгук
офіційного опонента доктора медичних наук, с.н.с. Федорченка Сергія
Валерійовича на дисертаційну роботу Кулеш Олени Валеріївни на тему
«Вплив інсулінорезистентності на перебіг та ефективність лікування
хронічного гепатиту С», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 на
здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність роботи.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається серйозною проблемою в галузі охорони здоров'я, що зумовлено глобальним поширенням, тривалим перебігом з високою частотою розвитку несприятливих близьких і віддалених наслідків. На теперішній час ВГС – інфекцію розглядають як первинно-хронічне захворювання, оскільки у 75-85% інфікованих розвивається ХГС, який характеризується некрозапальними та фібротичними змінами паренхіми печінки з поступовим формуванням цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Так, з даними ВООЗ близько 130-150 млн. людей в світі страждають ХГС, проте реальна кількість хворих є значно більшою.

Аналізуючи сучасні роботи присвячені проблемі ХГС, спостерігається стійка тенденція до зростання числа досліджень присвячених вивченню факторів, як зі сторони вірусу так і зі сторони хазяїна, які можуть впливають на перебіг ХГС, прискорювати формування фіброзу/цирозу печінки (ЦП) та знижувати ефективність противірусної терапії (ПВТ). Одним із таких факторів є інсулінорезистентність (ІР).

Як відомо, ІР є центральною фундаментальною патогенетичною ланкою у розвитку цілого ряду патологічних станів, що входять в комплекс метаболічного синдрому (МС), критерії якого постійно розширюються і переглядаються. Однак, у хворих з ХГС, ІР набуває особливого інтересу, що пов'язано з можливістю прямого впливу ВГС на інсуліновий сигнальний каскад, переважно 1 генотип ВГС, сприяючи розвитку вірус-індукованої ІР, що дало підстави розглядати НCV-інфекцію, як фактор ризику появи ІР й розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II

типу), особливо у хворих на ХГС після 40 років. Більш того, ІР визнана більшістю науковців, які займалися цією проблемою, незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС і вважають, що незалежно від патогенезу, ІР призводить до розвитку стеатогепатиту та суттєво знижує шанси на вилікування при проведенні стандартної ПВТ, тобто є негативним предиктором ефективності лікування ХГС. Проте, існують і інші дослідження, де показано, що ІР не впливає на частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих ХГС при проведенні ПВТ.

Отже, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню цього феномену, актуальними й не вирішеними залишаються питання щодо впливу вірусного навантаження на формування і вираженість ІР, зв'язок її з певними генотипами вірусу та вплив ІР на прогресування фіброзу печінки, як вірус-індукованої, так і метаболічного генезу у хворих ХГС. Без чіткої відповіді залишається й питання вибору оптимальних способів корекції ІР, тривалість їх застосування та їх вплив на ефективність ПВТ.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами Дисертація пов'язана з науково-пошуковою роботою кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№0114U004673).

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Вперше в Україні були проведені дослідження по визначенню частоти виявлення ІР в групі пацієнтів, інфікованих ВГС. Простежений зв'язок між HCV-інфекцією різних генотипів з розвитком ІР. Показано, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС ІР зустрічалась частіше, виникнення і розвиток якої, у більшості випадків, пов'язаний з реплікативною активністю ВГС, в той час, у хворих, інфікованих 2/3 генотипом ВГС, ІР розвивається на фоні МС і опосередковано пов'язана з наявністю основних його складових.

Вперше проведене комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із ХГС на фоні ІР. Встановлено, що ХГС на

фоні вірус-індукованої ІР перебігав типово, але з певними деякими відмінностями в лабораторних порушеннях вуглеводного обміну, перебіг ХГС з ІР, що розвивалась на фоні МС характеризувався поєднанням ознак ХГС з МС, що відображалось у більш вираженому клінічному перебігу захворювання, змінами лабораторних показників та частішим виявленням ехопатології при ультрасонографічному дослідженні.

Оцінена ефективність медикаментозних (призначення метформіну) та немедикаментозних (модифікація способу життя) методів корекції ІР у хворих з ХГС та з'ясований їх вплив на результати стандартної ПВТ (пегільовані інтерферони (ПЕГ-ІФН) та рибавірин).

Отримані результати клініко-лабораторних та ультрасонографічних особливостей перебігу ХГС на фоні ІР в залежності як від генотипу вірусу, так й від факторів її виникнення можуть бути використані в практичній медицині для оцінки прогнозу прогресування захворювання та ефективності стандартної ПВТ.

Для покращення якості діагностики та тактики ведення хворих на ХГС, разом з загальноприйнятим протоколом обстеження, доцільним є визначення наявності ІР із застосуванням методу «гомеостатичної моделі» (НОМА-ІР) із з'ясуванням її походження і відповідно, вирішенням подальшої тактики лікування.

На підставі отриманих результатів, з метою корекції ІР, що розвинулась на фоні МС, хворим на ХГС було запропоновано спосіб підготовки до проведення стандартної ПВТ, який полягає у призначенні метформіну по 20 мг/кг/добу, щонайменше протягом 3-х місяців перед початком призначення ПВТ та спосіб комплексного лікування, що полягає у подальшому призначенні метформіну у зазначеній дозі в якості терапії супроводу стандартної ПВТ, що збільшує ймовірність досягнення СВВ у даної категорії пацієнтів. В той час, призначення метформіну хворим з вірус-індукованою ІР є не доцільним, враховуючи відсутність істотного впливу на значення НОМА-ІР і частоту досягнення СВВ, і лише вдала ПВТ з досягненням СВВ призводить до зменшення значення НОМА-ІР або повного регресу ІР у цих пацієнтів.

Для використання в практичній медицині за матеріалами дисертації отримано патенти на корисну модель «Спосіб лікування хворих ХГС на фоні інсулінорезистентності» № u201312182 від 25.02.2014 та «Спосіб лікування хворих хронічним гепатитом С на фоні стеатозу печінки» № u201304883 від 27.08.2013).

Матеріали роботи були впроваджені в роботу інфекційного відділення та гепатологічного центру Клінічної лікарні № 15 м. Києва. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів і курсантів факультету удосконалення викладачів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений характеристиці обстежуваних хворих та методам дослідження, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 184 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 169 сторінок, ілюстрована 21 таблицею, 32 рисунками. Бібліографія складається із 153 джерел.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Кулеш О.В. встановлено наступне.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ перший (огляд літератури) містить 4 підрозділи і присвячений проблемі хронічного гепатиту С. На сучасному рівні та широко висвітлені питання поширеності HCV – інфекції. Проведений глибокий аналіз патогенетичних механізмів розвитку IP у пацієнтів із ХГС, висвітлені сучасні уявлення про вплив IP на природній перебіг ХГС та ефективність специфічної ПВТ, обговорюються існуючі на сьогодні методи корекції IP та особливості їх

застосування у хворих ХГС. Автор показала глибокі знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми, що вивчалася, вільно інтерпретує дані інших дослідників.

У **розділі другому** представлені напрямок, обсяг та методики обстеження хворих, наведені дані про розподіл обстежених пацієнтів на групи та їх характеристика. Чітко показано дизайн та етапи дослідження. Описані методи дослідження, що застосовані при виконанні дисертації, з позицій вимог біоетики. Детально описана методика ультразвукового дослідження печінки, вказані режими дослідження та наведені показники, що оцінювалися.

Розділ третій присвячений клінічним особливостям перебігу ХГС на тлі ІР. Проведений аналіз клінічної картини захворювання в залежності від генотипу вірусу ГС та наявності або відсутності МС. В роботі показано, що у хворих з 1 генотипом ВГС на тлі ІР клінічний перебіг ХГС суттєво не відрізнявся від перебігу захворювання у хворих без ІР, за винятком декількох клінічних проявів, що обумовлено переважанням серед хворих з 1 генотипом ВГС, ІР вірус-індукованого генезу. В той час, серед хворих з 2/3 генотипом ВГС на фоні ІР переважали хворі з ІР метаболічного генезу, яка характеризується більш вираженими клінічними проявами захворювання, що і відобразилось на загальній клінічній картині. Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунками.

В **розділі четвертому** присвячений оцінці лабораторних показників у хворих, які увійшли у дослідження. Дисертанткою здійснена оцінка показників загального аналізу крові та біохімічних показників в залежності від генотипу вірусу ГС та наявності МС. Було показано, що зміни біохімічних показників крові у хворих інфікованих, як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з ІР залежали від генезу ІР. Встановлено, що ХГС на фоні вірус-індукованої ІР, яка частіше діагностувалась у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС мав типовий перебіг, але з певними відмінностями в лабораторних порушеннях вуглеводного обміну, зокрема, підвищення рівня інсуліну на фоні нормального рівня глюкози, що відобразилось у більш низьких значеннях НОМА-ІР порівняно із перебігом ХГС

з ІР, що розвинулась на фоні МС, де відмічалось підвищення рівня, як глюкози, так і інсуліну, що відобразилось у істотно вищих значеннях НОМА-ІР .

В розділі п'ятому представлені дані ультразвукографічного обстеження пацієнтів, що увійшли у дослідження. Всім хворим, що увійшли у дослідження проводилось комплексне УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) в 2D режимі та здійснювалась оцінка наявності та вираженості фіброзу та стеатозу печінки (СП), базуючись на даних 3D+PD режиму. Дисертанткою встановлено, що частота та вираженість ехопатології зі сторони ОЧП у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС з ІР мало чим відрізнялась від хворих з 1 генотипом без ІР. Хворі, інфіковані 2/3 генотипом ВГС характеризувались істотно частішим виявленням та більш вираженою ехопатологією порівняно із хворими з 2/3 генотипом ВГС, але без ІР. Проте, не зважаючи на таку картину, серед хворих з 1 генотипом ВГС на фоні ІР значно частіше діагностували виражений фіброз печінки і СП порівняно із хворими без ІР, що пояснюється наявністю, хоч і не значної кількості хворих з ІР метаболічного генезу у цій підгрупі, які практично всі мали виражені стадії фіброзу печінки (F3-4) та виражений СП II-III ст., що й відобразилось на загальній картині.

В розділі шостому представлені дані стосовно особливостей ІР при ХГС. Автор визначала залежність частоти виявлення ІР від генотипу ВГС, стадії фіброзу печінки, тривалості захворювання та вірусного навантаження та залежність значення НОМА від стадії фіброзу печінки та вірусного навантаження. Дисертанткою було встановлено, що ІР визначалась частіше серед хворих інфікованих 1 генотипом ВГС, переважний відсоток якої мав вірус-індукований генез порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, де ІР визначалась рідше і у більшості випадків була обумовлена наявністю МС. Встановлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання не залежно від генотипу ВГС. У хворих інфікованих 1 генотипом ВГС була знайдена залежність частоти виявлення ІР від вірусного навантаження, що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даній категорії пацієнтів. Встановлено, що середні значення НОМА-ІР у хворих з

вираженим фіброзом печінки (F3-4) були істотно вищими порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) не залежно від генотипу вірусу.

В цьому розділі проаналізовані можливості використання не медикаментозних (модифікація способу життя) та медикаментозних (призначення метформіну по 20 мг/кг/добу) методів корекції ІР у хворих ХГС на фоні ІР та оцінка ефективності специфічної ПВТ проведеної у 58 хворих на фоні зазначених методів. Дисертанткою проведена оцінка досягнення вірусологічної та біохімічної відповіді, а також вплив СВВ на вираженість ІР у пацієнтів із ХГС. На основі отриманих даних дисертантка робить висновки, що призначення метформіну ефективно впливає на ІР, метаболічного генезу, що проявляється зменшенням значення НОМА-ІР і майже не впливає на ІР, що має вірус-індукований генез у хворих різних генотипів ВГС, що в черговий раз вказує на участь вірусу ГС у розвитку ІР у даній категорії пацієнтів. Модифікації способу життя виявилась малоефективним методом корекції ІР у хворих, як з 1, так і 2/3 генотипом ВГС, як з вірус-індукованою, так і ІР метаболічного генезу. Призначення метформіну на фоні ПВТ істотно покращувало її результати збільшуючи частоту досягнення СВВ і СБВ, лише у хворих з ІР метаболічного генезу і практично не впливало на результати ПВТ у хворих з вірус-індукованою ІР, інфікованих, як 1, так і 3 генотипом ВГС. В той час, як модифікації способу життя не впливала на ефективність ПВТ у хворих різних генотипів ВГС з ІР, як метаболічного генезу, яка в свою чергу, значно погіршувала ефективність ПВТ, так і вірус-індукованого походження, яка не впливала на результати ПВТ. Даний розділ доповнений показовою випискою з амбулаторної карти.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації, вказує на перспективу подальших досліджень.

Висновки логічно випливають із обговорення результатів, підкреслюють новизну та основні положення роботи, повністю відповідають поставленим завданням дослідження. Дисертація в цілому написана конкретно, грамотно, зрозуміло, читається з цікавістю.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Результати дисертації відображені у 9 друкованих працях, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, що включене до наукометричної бази, 1 стаття в англomовному виданні та 2 тези доповіді на конференціях та конгресі.

Отримано позитивне рішення на 2 деклараційних патенти на корисну модель.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2012 року (5-6 квітня 2012 р., м. Київ), на Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (17-19 жовтня 2012 р., м. Київ), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи до діагностики та лікування сучасних інфекційних хвороб», присвяченій 130-річчю з дня народження Б.Я. Падалки (21-22 березня 2013 р., м. Київ).

Апробація результатів дисертації проведена на засіданні кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця 25.09.2015 р. протокол № 2 та на засіданні апробаційної ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» 09.12.2015 р., протокол № 5.

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

В дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Вищевказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Кулеш О.В. та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаємо за необхідне поставити наступні запитання:

1. Чому, на Вашу думку, немедикаментозний метод (модифікація способу життя) виявився неефективним методом корекції ІР у хворих на ХГС?

2. Чи спостерігались побічні реакції або ускладнення при застосуванні метформіну у хворих ХГС у Вашому дослідженні які потребували корекції дози або відміни препарату, і якщо так, які саме?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Кулеш Олени Валеріївни на тему «Вплив інсулінорезистентності на перебіг та ефективність лікування хронічного гепатиту С», 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 п. 11 Постанові КМ України № 567 від 24 липня 2013р. «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 Кулеш Олена Валеріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – «інфекційні хвороби».

Зав. відділом вірусних гепатитів та СНІДу
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
д.мед.н.

