

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Рябоконт Олени В'ячеславівни 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.

На сьогоднішній день хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найбільш серйозних та актуальних проблем охорони здоров'я усіх країн світу, що зумовлена глобальним поширенням, труднощами своєчасної діагностики та високою частотою хронізації процесу з подальшою трансформацією в цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному. За даними ВОЗ на сьогоднішній день близько 130-150 млн. людей страждають хронічним гепатитом С (ХГС) з прогресуючим зростанням захворюваності на 3-4 млн. осіб щорічно.

Продовжується активне вивчення факторів, які впливають не тільки на природній перебіг ХГС, але й сприяють прогресуванню захворювання та зменшують ефективність специфічної протівірусної терапії (ПВТ), знижуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Серед найбільш вагомих факторів, які привертають до себе увагу всієї світової медичної спільноти протягом останніх 20 років, є так званий «метаболічний синдром», визначальним патогенетичним компонентом якого є інсулінорезистентність (ІР), розповсюдженість якого у світі сягає понад 25-35%. Слід зауважити, що ІР при ХГС набуває особливого інтересу і розглядається не тільки як центральна патогенетична ланка метаболічного синдрому (МС), а й передбачається, що сама пособи HCV – інфекція сприяє виникненню ІР.

Ще у 90-х роках ХХ століття була помічена асоціація між HCV-інфекцією, гепатостеатозом (ГС), IP та цукровим діабетом (ЦД) II типу, яка згодом неодноразово підтверджувалась у робах зарубіжних і вітчизняних вчених, що дало підстави віднести ЦД II типу до позапечінкових проявів ХГС. Відомо, що основним патогенетичним механізмом розвитку IP метаболічного генезу є дисбаланс адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння, проте, у хворих на ХГС показано пряму, через вірус-залежні і опосередковану, через прозапальні цитокіни, інгібуючу дію ВГС, переважно при I-му генотипі, на інсуліновий каскад, що веде до розвитку вірус-індукованої IP. Тобто, у хворих з ХГС розвиток IP може бути обумовлений, як метаболічними, так і вірусними факторами, що за думкою ряду авторів може по різному впливати на перебіг захворювання та ефективність лікування ХГС. Проте, не дивлячись на численні дослідження, які присвячені вивченню механізмів розвитку IP у хворих з ХГС, остаточно не вирішеним залишається питання впливу IP, як вірус-індукованої, так і в рамках МС на природній перебіг та ефективність противірусної терапії ПВТ.

Актуальним постає й питання щодо оптимальних способів корекції IP хворих на ХГС застосовуючи медикаментозні та немедикаментозні методи її корекції.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових робіт НМУ імені О.О.Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб на тему «Особливості діагностики хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний реєстраційний номер 0114U004673).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше в Україні були проведені дослідження по визначенню частоти виявлення IP в групі пацієнтів, інфікованих ВГС. Простежений зв'язок між

НСV-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).

Практичне значення та впровадження результатів роботи.

Отриманні 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 р. та «Спосіб лікування хворих хронічним гепатитом С на фоні стеатозу печінки» № u201304883 від 27.08.2013 р.).

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 наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у 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, визначено напрямок власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ 1 (огляд літератури). Дисертанткою проведений ретельний аналіз даних сучасної літератури щодо зв'язку вірусу гепатиту С з ІР та розвитком ЦД II типу, патогенетичних механізмів розвитку ІР у пацієнтів із ХГС та впливу ІР на природній перебіг ХГС та ефективність ПВТ. Продемонстровані певні протиріччя в результатах досліджень різних авторів щодо цих питань. Багато уваги приділено аналізу існуючих на сьогодні методів корекції ІР та можливостей їх застосування у хворих на ХГС. Автор показала глибокі знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми, що вивчалася, вільно проведена інтерпретація даних інших дослідників.

Розділ 2 дає чітке уявлення про дизайн проведеного дослідження. Наведені дані про 117 хворих на ХГС, що увійшли у дослідження, а саме дані про вік, статеву структуру, характер супутньої патології пацієнтів, вказані критерії постановки діагнозу ХГС та розподілу хворих по групах і підгрупах. Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні. Крім рутинних методів дослідження, проводили визначення ІР за допомогою кількісної оцінки ступеня її виразності (Homeostasis Model Assessment або НОМА-індексу), здійснювались біохімічні, серологічні, використовуючи метод ІФА та молекулярно-генетичні дослідження, застосовуючи метод ПЛР (RT-PCR). Також проводилось комплексне ультразвукове обстеження з використанням 2D режиму в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом (3D+PD).

Розділ 3 «Клінічні особливості перебігу хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності» присвячений визначенню клінічних

особливостей перебігу ХГС на тлі ІР. Проведений аналіз клінічної картини захворювання в залежності від генотипу вірусу та наявності або відсутності МС. Проаналізовано частоту виникнення та вираженість клінічних синдромів, зокрема, астеновегетативного, диспептичного, артралгічного та інших у хворих на ХГС на фоні ІР, порівняно із хворими на ХГС без ІР. Дисертанткою встановлено, що у хворих, інфікованих 1-им генотипом ВГС на тлі ІР клінічний перебіг ХГС практично не відрізнявся від перебігу захворювання у хворих без ІР, що пояснюється значним переважанням серед хворих з 1-м генотипом ВГС, ІР вірус-індукованого генезу. У хворих, інфікованих 2/3 генотипом на фоні ІР більшість клінічних ознак визначались істотно частіше і були більш виражені диспептичний та астеновегетативний синдроми ніж у хворих без ІР, що пояснюється переважанням серед хворих 2/3 генотипом ВГС ІР, що розвинулась на фоні МС. Таким чином, автор показала, що клінічний перебіг ХГС на фоні ІР залежить від генезу ІР. ІР, яка розвивається на фоні метаболічних розладів, значною мірою обтяжує клінічний перебіг ХГС, призводить до більш вираженої симптоматичної картини, в той час як, вірус-індукована ІР перебігає з менш вираженими клінічними проявами у хворих інфікованих, як 1, так і 2/3 генотипом ВГС. Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунками.

Розділ 4 «Оцінка лабораторних показників у хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності». Дисертантка проаналізувала загально-клінічні і біохімічні показники у хворих з ХГС на фоні ІР в залежності від генотипу вірусу та наявності МС та здійснила порівняння даних показників із хворими контрольної групи і продемонструвала, що лабораторні зміни у хворих, інфікованих, як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з ІР залежали від генезу ІР. Так, вірус-індуковану ІР діагностували частіше серед хворих, інфікованих 1-им генотипом ВГС, характерною особливістю якої є менш виражені лабораторні порушення, що і вплинуло на загальну картину перебігу ХГС у підгрупі хворих з 1-им генотипом ВГС. В свою чергу, серед хворих, інфікованих 2/3 генотипом ВГС ІР зустрічалася рідше та у більшості випадків

була асоційована з МС, що й обумовило більш виражений цитолітичний синдром та зміни інших біохімічних показників, порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, але без ІР. Цікавим виявився й той факт, що для ІР метаболічного генезу характерним було підвищення рівня, як глюкози, так і інсуліну, що відображалось у більш високих значеннях НОМА-ІР на протипагу вірус-індукованій ІР, характерною особливістю якої є підвищення рівня інсуліну при збереженні нормального рівня глюкози, що відобразилось у більш низьких значеннях НОМА-ІР. Розділ добре ілюстрований графічним матеріалом (таблицями та рисунками).

Розділ 5 «Характеристика даних ультразвукового дослідження хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності». Всім хворим, що увійшли у дослідження проводилось комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), що базувалось на оцінці стандартного двомірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних отриманих при сканування в трьохмірному режимі в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом (3D+PD), що дало можливість визначити наявність та виразність фіброзу та стеатозу печінки. Дисертанткою встановлено, що більша частота ехопатології виявлялась серед пацієнтів інфікованих, як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з ІР, що розвинулась в на фоні МС. Було встановлено, що для хворих на ХГС з ІР, що розвинулась на фоні МС характерними були більш виражені стадії фіброзу печінки (F 3-4) і стеатозу печінки (СП) II-III ст. порівняно із хворими на ХГС з вірус-індукованою ІР. Таким чином було зроблено висновок, що ІР, яка розвивається на фоні МС значно впливає на прогресування захворювання печінки, в той час, наявність вірус-індукованої ІР практично не впливає на прогресування фіброзу печінки у хворих інфікованих, як 1-им, так і 2/3 генотипом ВГС.

В розділі 6 «Характеристика інсулінорезистентності при хронічному гепатиті С» проведено ретельний аналіз основних характеристик ІР при ХГС. Визначались залежність частоти виявлення ІР від генотипу ВГС, стадії фіброзу печінки, тривалості захворювання та вірусного навантаження. Також визначали

залежність значення НОМА від стадії фіброзу печінки та вірусного навантаження. Дисертанткою було встановлено, що ІР визначалась частіше серед хворих, інфікованих 1-им генотипом ВГС, переважний відсоток якої мав вірус-індуковане походження порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, де ІР визначалась рідше і у більшості випадків була обумовлена наявністю МС. У хворих ХГС була виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання незалежно від генотипу ВГС. Лише у хворих, інфікованих 1-им генотипом ВГС була знайдена залежність частоти виявлення ІР від вірусного навантаження, що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даній категорії пацієнтів. Було встановлено, що у хворих з вираженим фіброзом печінки (F 3-4) середні значення НОМА-ІР були істотно вищими, порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F 1-2) незалежно від генотипу вірусу.

В розділі 7 «Особливості лікування хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності» представлені дані стосовно використання немедикаментозних (модифікація способу життя) та медикаментозних (призначення метформіну по 20 мг/кг/добу) методів корекції ІР у хворих з ХГС на фоні ІР та з'ясований їх вплив на ефективність специфічної ПВТ. Дисертантка показала, що лише метформін, який призначали протягом 3-х місяців, ефективно впливав на ІР, суттєво знижуючи значення НОМА-ІР у хворих, інфікованих 1-им і 2/3 генотипом ВГС. Модифікація способу життя виявилась не ефективним засобом в якості корекції ІР у хворих на ХГС. Проте виявилось, що метформін мав вплив лише на ІР, яка розвинулась на фоні МС і не впливав на вірус-індуковану ІР незалежно від генотипу ВГС.

Надалі, автор показала, що призначення метформіну на фоні проведення ПВТ покращувало її результати, хоч і не істотно, що пов'язано з малою кількістю хворих, лише у хворих на ХГС з ІР метаболічного генезу, збільшуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і стійкої біохімічної відповіді (СБВ) та не впливало на результати ПВТ у хворих з вірус-індукованою ІР, інфікованих, як 1-им, так і 3-ім генотипом ВГС. 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 генезу, яка не впливала на результати ПВТ.

Також, автор показала, що у хворих на ХГС з вірус-індукованою ІР успішна ПВТ з досягненням СВВ приводить до її зменшення, а іноді, повної регресії та не потребує додаткової корекції. В той час, хворим на ХГС з ІР метаболічного генезу рекомендоване призначення метформіну для підвищення вірогідності досягнення СВВ. 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.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації написані добре. У простій та доступній формі представлений обґрунтований алгоритм обстеження та лікування хворих ХГС на фоні ІР.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і 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 2 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.

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.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Кулеш О.В. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертанта є наступні запитання:

1. Чи залежала частота розвитку позапечінкових проявів ХГС у хворих з ІР від генезу виникнення ІР?
2. Чи досліджували ви ступінь виразності стеатозу та фіброзу печінки після проведеного курсу ПВТ за даними УЗД? Чи впливало додаткове призначення метформіну на динаміку цих параметрів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота 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, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. За обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 Постанови КМ України № 567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», Наказу МОН, молоді та спорту України № 1059 від 14.09.11 р., а її автор Кулеш Олена Валеріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – «інфекційні хвороби».

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України,
д. мед. н., професор



ручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
ч. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
17.02.2016. Підпис **Рябокоть О.В.**