

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук професора Дубинської Галини Михайлівни на дисертаційну роботу Кондратюк Людмили Олександрівни «Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним гепатитом С і можливості його корекції»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д.26.614.01
на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність теми.

Хронічний гепатит С (ХГС) займає особливе місце не тільки через значну поширеність та важливу роль у розвитку хронічних захворювань печінки, але і за своїм значенням у розвитку позапечінкових уражень, провідне місце серед яких належить кріоглобулінемічному синдрому (КГС). Діагностика КГС має певні труднощі, оскільки кріоглобулінемія може перебігати безсимптомно або проявлятися сукупністю клінічних ознак від легких, таких як тріада Мельтцера, до загрозливих життю – швидко прогресуючого гломерулонефриту, периферичної нейропатії, системного васкуліту та інших, що негативно впливають на перебіг та наслідки ХГС. Актуальним питанням на сьогодні є пошук сукупності клініко-лабораторних ознак, на основі яких серед хворих на ХГС можливо виділити групу ризику розвитку КГС. В структурі уражень при КГС особливе місце має ураження нирок, оскільки при розвитку ВГС-асоційованих гломерулонефритів прогноз для життя є несприятливим через прогресування хвороб нирок та високий ризик серцево-судинних ускладнень. На сьогодні не проведена комплексна оцінка клініко-лабораторних та морфологічних даних з метою виявлення груп ризику ниркових проявів у хворих на ХГС і залишається нез'ясованою частота ураження нирок та їхній зв'язок із КГС з урахуванням морфологічних досліджень біоптатів нирок. Саме дослідженню цих питань присвячене дослідження Людмили Олександрівни Кондратюк, актуальність якого не визиває сумніву.

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 та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний номер 0114U004673).

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Новизна результатів наукового дослідження полягає в тому, що вперше в Україні проведена комплексна оцінка клініко - біохімічних характеристик ХГС у хворих із субклінічним та клінічно маніфестним КГС і показано, що ХГС при субклінічному КГС перебігає типово, але мають місце деякі відмінності в лабораторних показниках, а при клінічно маніфестному КГС - характеризується поєднанням ознак ХГС і КГС з характерними лабораторними змінами.

Дисертантом встановлена частота розвитку КГС і вивчена залежність його розвитку при ХГС від генотипу та вірусного навантаження ВГС, поліморфізму гену ІЛ-28В і стадії фіброзу та наявності стеатозу печінки, розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС.

Вперше з'ясована частота ураження нирок у хворих на ХГС, проведена їхня комплексна клініко-лабораторна характеристика з урахуванням морфологічних змін у нирках хворих на ХГС з КГС та без нього, сформульовані критерії ризику розвитку ниркових уражень при ХГС. На основі даних морфологічних досліджень показано, що ураження нирок при ХГС обумовлено не лише криоглобулінемією, а і прямою пошкоджуючою дією ВГС, у зв'язку з чим в подальшому можуть бути рекомендовані різні підходи до лікування таких хворих.

Оцінений взаємний вплив протівірусної терапії пегильованими інтерферонами та рибавірином на перебіг безсимптомного та клінічно маніфестного КГС при ХГС.

Отримані результати наукового дослідження можуть бути використані в практичній медицині для оцінки перебігу та підвищення ефективності лікування ХГС.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС, а також ниркових уражень при ХГС.

Для покращення якості діагностики та індивідуалізації лікування хворих на ХГС з наявністю клініко-лабораторних критеріїв ризику розвитку КГС, разом з загальноприйнятим протоколом обстеження, автор пропонує визначати вміст кріоглобулінів у сироватці крові. Підвищений рівень кріоглобулінів слід вважати додатковим фактором для першочергового початку ПВТ.

Також доцільно проводити скринінг протеїнурії в усіх пацієнтів з ХГС та наявністю факторів ризику розвитку ниркових уражень для їхньої ранньої діагностики. Хворим на ХГС з КГС та нирковими ураженням слід проводити біопсію нирок з наступним морфологічним дослідженням для визначення патогенезу уражень і планування подальшої лікувальної тактики.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист «Оптимізація показань до специфічної противірусної терапії хронічного гепатиту С».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні положення, сформульовані автором, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого 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 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 137 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 114 сторінок, ілюстрована 11 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія складається із 172 джерел.

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

В розділі «Огляд літератури» проведений аналіз частоти, клінічних проявів КГС, у тому числі з ураженням нирок, наведені патогенетичні механізми його розвитку в хворих на ХГС. Висвітлені сучасні уявлення про вплив КГС на природній перебіг ХГС та ефективність специфічної ПЛТ. Закінчується огляд літератури коротким резюме, в якому автор обґрунтовує необхідність проведеного дослідження.

В 2-му розділі «Матеріали і методи» наведена загальна характеристика 109 хворих із ХГС, які ввійшли в дослідження - вік, стать, характер супутньої патології, а також критерії постановки діагнозу ХГС та КГС, розподілу хворих по групах. Крім рутинних методів дослідження, визначався рівень КГ, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні параметри, проводилося комплексне ультразвукове обстеження з використанням 3D режиму в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD), а також за показаннями проводилася пункційна біопсія нирок з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів.

Розділ 3 присвячений дослідженню клінічних, лабораторних та ультрасонографічних характеристик ХГС у хворих з КГС, як субклінічним, так і клінічно маніфестним. Дисертанткою визначена частота розвитку КГС у хворих на ХГС, встановлено, що основну частину цих хворих становлять, жінки віком переважно 45-60 років. ХГС у хворих з КГС перебігав типово, але мали місце відмінності, які залежали від вираженості клінічних проявів КГС: при субклінічному КГС основні клінічні симптоми та синдроми ХГС (астено-вегетативний, диспептичний синдроми, гепатомегалія, спленомегалія), діагностувалися з такою ж частотою, як й у пацієнтів без криоглобулінемії, але мали місце особливості лабораторних показників (достовірно частіше діагностувалися підвищення ШОЕ та активності РФ з помірно підвищеним рівнем КГ у переважної більшості); при клінічно маніфестному КГС в клінічній картині ХГС домінували астено-вегетативний, артралгічний синдроми, зміни емоційної сфери, наявність периферичної лімфаденопатії та відмічалася

поєднання з ознаками КГС (пурпура, триада Мельцера, холодний уртикартний висип, сухість слизових оболонок, периферична нейропатія, симптоми ураження нирок та легень), а зміни лабораторних показників характеризувалися лімфоцитозом, підвищеним рівнем ШОЕ, тимолової проби та активності РФ, рівень КГ був значно підвищеним. Дисертантом не встановлено залежності розвитку субклінічного та маніфестного КГС від генотипу ВГС, вірусного навантаження та поліморфізму гену ІЛ 28В. Проте показано, що у пацієнтів з маніфестним КГС розвинений фіброз печінки F3-F4 діагностувався частіше, ніж у пацієнтів із субклінічним перебігом та без КГС. Стеатоз печінки також частіше спостерігався у хворих на ХГС з кріоглобулінемією, ніж у пацієнтів без такої.

В 4 розділі представлена частота ниркових уражень при ХГС. Встановлено, що вони частіше асоціюються з КГС у вигляді кріоглобулінемічного МБПН, проте зустрічалися й інші типи ураження нирок – мембранозна нефропатія, МБПН без кріоглобулінемії, ФСГС та мезангіопрولیферативний ГН, які обумовлені прямою пошкоджуючою дією вірусу, в зв'язку з чим у подальшому можуть бути рекомендовані різні методи лікування таких хворих. Домінуючими ознаками в хворих на ХГС з ураженням нирок були загальна слабкість, артеріальна гіпертензія, набряки нижніх кінцівок і обличчя та симптоми КГС: артралгії, сухість слизових оболонок, пурпура. У хворих на ХГС з нирковими ураженнями достовірно частіше діагностувалися анемія, кріоглобулінемія, підвищений рівень ШОЕ, а показники цитолізу, навпаки - рідше. Фіброз печінки на стадії F3-F4 у цих хворих діагностувався достовірно частіше. Дисертант пропонує проводити скринінг протеїнурії в усіх пацієнтів з ХГС з метою раннього виявлення ниркових уражень та своєчасного призначення лікування ХГС і наголошує, що важливе місце в диференціальній діагностиці й визначенні тактики лікування відіграє пункційна біопсія нирок.

В 5 розділі представлені дані стосовно ефективності специфічної ПВТ, проведеної у 45 хворих на ХГС. Дисертанткою оцінено досягнення вірусологічної відповіді та визначені рівні КГ протягом отримання хворими

ПВТ. Встановлено, що наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих на ХГС практично не впливала на частоту досягнення СВВ при стандартній ПВТ. При цьому досягнення СВВ супроводжувалося нормалізацією та зниженням рівнів КГ у крові хворих.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» присвячений обговоренню результатів дослідження. В розділі розглядаються основні положення та висновки дисертації в співставленні з даними інших авторів. На основі отриманих даних дисертантка робить висновки, що КГС досить часто зустрічається при ХГС, має свої клініко-лабораторні особливості перебігу; показує, що у пацієнтів з КГС достовірно частіше виявляється розвинений фіброз печінки на стадії F3-F4, стеатоз печінки та МБПН, ніж у КГ-негативних пацієнтів; доводить, що стандартна ПВТ ефективна для лікування субклінічного, легкого та середнього ступеню важкості КГС, оскільки досягнення СВВ у пацієнтів з КГС супроводжувалося досягненням клінічної відповіді, нормалізацією та зниженням рівнів КГ.

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 11 друкованих працях: з них 7 статей та 1 тези в наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку наукових фахових видань ВАК України, 2 з яких входять в міжнародні наукометричні бази, 3 тези доповіді на конференціях та з'їздах, опубліковано 1 інформаційний лист.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на VIII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії» (6-8 жовтня 2010р., м. Вінниця), 64 міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (3-4 листопада 2010р., м. Київ), на Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною

участю та пленумі Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (19-20 травня 2011 р., м. Суми), на міжнародній науковій конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (19-20 квітня 2012р., м. Харків), на 66 Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (17-19 жовтня 2012р., м. Київ), конкурсі наукових робіт (стендових доповідей) молодих вчених на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» 13.05.2015р., м. Київ.

Робота написана літературною українською мовою, автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, відображає наукову новизну, теоретичне та практичне її 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 поодинокі орфографічні та стилістичні помилки. Вищевказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Кондратюк Л. О. та цінність отриманих результатів.

В плані дискусії хотілося б отримати відповідь на запитання:

1. З урахуванням результатів Вашого дослідження які рекомендації до лікування хворих на ХГС з нирковими ураженнями Ви можете запропонувати?
2. Чим Ви поясните відсутність проявів артралгічного синдрому в хворих ІБ групи?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Кондратюк Людмили Олександрівни на тему «Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним гепатитом С і можливості його корекції», 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 Кондратюк Людмила Олександрівна 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 надіслано
до спец. рад*



Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Федорченка С.В.
на дисертаційну роботу Кондратюк Людмили Олександрівни
«Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним гепатитом С і
можливості його корекції»,
подану до спеціалізованої вченої ради Д.26.614.01
на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність теми

Згідно останніх даних скринінгових досліджень загальна кількість інфікованих HCV-інфекцією складає близько 170 млн. осіб, що складає від 2,2 до 3% населення земної кулі, і ця кількість невпинно зростає. Крім того, вірус гепатиту С займає особливе місце і через свою важливу роль у розвитку позапечінкових уражень, а саме кріоглобулінемічного синдрому (КГС). За даними літератури, низький рівень кріоглобулінів виявляється приблизно у 80 - 90 % інфікованих HCV, проте КГС розвивається у 5 -30 %.

Змішана кріоглобулінемія дуже тісно пов'язана з HCV-інфекцією, так, що її можна розглядати як один з основних симптомів, що характеризує природній перебіг інфекційного процесу. Кріоглобулінемічний синдром (КГС) являє собою системний васкуліт, що характеризується відкладанням циркулюючих імунних комплексів в судинах малого і середнього калібру, що призводить до розвитку відповідних клінічних проявів, які виникають на різних етапах захворювання і залежать від тривалості хвороби, типу кріоглобулінів, локалізації ураження судин. Клінічна картина КГС може змінюватися від помірних проявів (таких як слабкість, артралгії та шкірні симптоми (так звана триада Мельтцера) до загрозливих життю (швидко прогресуючий гломерулонефрит).

Безсумнівно, умовами розвитку КГС являється цілий ряд генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, які до сьогодні є маловивченими.

Отже, генералізований характер гепатиту С із залученням у патологічний процес багатьох органів і тканин утруднює своєчасну діагностику та лікування ХГС. Тому вивчення основних закономірностей патогенезу, частоту, клініко-

лабораторні особливості, факторів, що сприяють розвитку КГС та розробку підходів до лікування КГС у пацієнтів з ХГС є актуальною проблемою сьогодення.

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 та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний номер 0114U004673).

Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Проведене комплексне вивчення клініко - біохімічних характеристик перебігу ХГС у хворих з субклінічною кріоглобулінемією та клінічно маніфестним КГС. Показано нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу ХГС з КГС на основі комплексного вивчення клініко-лабораторних, ультрасонографічних та морфологічних даних.

Встановлена частота розвитку КГС, вивчена залежність розвитку КГС у хворих на ХГС від генотипу та вірусного навантаження ВГС, поліморфізму гену ІІ-28В і стадії фіброзу та наявності стеатозу печінки, розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС.

Встановлена частота ураження нирок у хворих на ХГС, проведена комплексна клініко-лабораторна характеристика, описані морфологічні зміни у нирках, сформульовані критерії ризику розвитку ниркових уражень при ХГС.

Оцінено взаємний вплив ПВТ на перебіг безсимптомного та клінічно маніфестного КГС при ХГС - наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих на ХГС не впливає на досягнення СВВ на стандартну ПВТ (пегельованим інтерфероном та рибавірином), та при досягненні СВВ спостерігається регрес клінічної симптоматики КГС, зменшення та нормалізація рівнів КГ в сироватці крові.

Отримані результати про клініко-лабораторні, ультрасонографічні та морфологічні особливості перебігу КГС у хворих на ХГС можуть бути використаними в практичній медицині для оцінки перебігу ХГС.

За матеріалами дисертаційної роботи розроблені клініко-лабораторні критерії ризику розвитку субклінічного та клінічно маніфестного КГС, а також ниркових уражень у хворих на ХГС.

Для покращення якості діагностики та тактики ведення хворих на ХГС з наявністю клініко-лабораторних критеріїв підозри на КГС, разом з загальноприйнятим протоколом обстеження, доцільне визначення вмісту КГ у сироватці крові. Підвищений рівень КГ слід вважати додатковим фактором для першочергового початку ПВТ.

Також доцільно проводити скринінг протеїнурії (визначення білку в загальному аналізі сечі та при необхідності – добову протеїнурію) у всіх пацієнтів з ВГС-інфекцією та наявністю факторів ризику розвитку ниркових уражень для їх ранньої діагностики. А хворим на ХГС з КГС та нирковими ураженням слід проводити біопсію нирок з наступним морфологічним дослідженням для визначення патогенезу уражень і подальшої лікувальної тактики. Для використання в практичній медицині за матеріалами дисертації запропоновано інформаційний лист «Оптимізація показань до специфічної противірусної терапії хронічного гепатиту С».

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

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 137 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 114 сторінки, ілюстрована 11 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія складається із 172 джерел.

У “Вступі” наведені обґрунтування обраної теми, мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

“Огляд літератури” написаний вдало, в ньому проведений глибокий аналіз патогенетичних механізмів розвитку КГС у пацієнтів із ХГС, показані основні прояви КГС, у тому числі ураження нирок при ХГС. Висвітлені сучасні уявлення про вплив КГС на природній перебіг ХГС та ефективність специфічної ПВТ. Закінчується огляд літератури коротким резюме, в якому автор обґрунтовує необхідність проведеного дослідження.

В 2-му розділі «Матеріали і методи» наведені дані про 109 хворих із діагнозом ХГС, що увійшли у дослідження. Наведені дані про вік, статеву структуру, характер супутньої патології пацієнтів, що увійшли у дослідження, а також особливості постановки діагнозу та розподілу хворих по групах. Крім рутинних методів дослідження, проводили оцінку рівнів кріоглобулінів, здійснювались біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження, використовувалися такі сучасні методи як ІФА, ПЛР. Проводилось комплексне ультразвукове обстеження з використанням 3D режиму в поєднанні із енергетичною доплерографією (3D+PD). Також за показаннями хворим проводилися пункційна біопсія нирок з подальшим гістологічним дослідженням.

Розділ 3 присвячений клінічним, лабораторним та ультрасонографічним особливостям перебігу ХГС з КГС. Проведений аналіз клінічної картини захворювання в залежності від наявності субклінічного, клінічно маніфестного КГС у хворих на ХГС. Дисертанткою обчислена частота розвитку КГС у пацієнтів з ХГС, встановлено, що основна частина цих хворих становлять жінки, вік пацієнтів - переважно 45-60 років. ХГС у хворих з КГС перебігав типово, але мали місце відмінності, які залежали від вираженості клінічних проявів КГС: при субклінічному КГС частіше основні клінічні симптоми та синдроми ХГС (астено-вегетативний, диспептичний синдроми, гепатомегалія, спленомегалія), діагностувалися на рівні з пацієнтами без кріоглобулінемії але мали місце особливості лабораторних показників (підвищення рівнів ШОЕ та активності РФ діагностувалися достовірно частіше у пацієнтів з субклінічним КГС, ніж без КГС), крім того, рівні КГ у переважної більшості цих пацієнтів були помірно підвищеними; при клінічно маніфестному КГС в клінічній

картині ХГС домінували астено-вегетативний, артралгічний синдроми, зміни емоційної сфери, наявність периферичної лімфаденопатії, та відмічалось поєднання з ознаками КГС (пурпура, триада Мельцера, холодний уртикартний висип, сухість слизових оболонок, периферична нейропатія, симптоми ураження нирок та легень). Зміни лабораторних показників характеризувалися лімфоцитозом, підвищеним рівнем ШОЕ, тимолової проби та активності РФ, рівень КГ в сироватці крові достовірно частіше був значно підвищеним, порівняно з пацієнтами з субклінічним КГС. Не встановлено прямої залежності розвитку субклінічного та маніфестного КГС від генотипу ВГС, вірусного навантаження та поліморфізму гену ІЛ 28В. Проте встановлено, що у пацієнтів з маніфестним КГС розвинений фіброз печінки F3-F4 частіше, ніж у пацієнтів з субклінічним перебігом та без КГС. Стеатоз печінки також частіше спостерігався у хворих на ХГС з кріоглобулінемією, ніж у пацієнтів без кріоглобулінемії.

В 4 розділі представлена частота ниркових уражень при ХГС зустрічаються, встановлено, що вони частіше асоціюються з КГС у вигляді кріоглобулінемічного МБПГН. Проте, зустрічалися і інші типи ураження нирок – це мембранозна нефропатія, МБПГН без кріоглобулінемії, ФСГС та мезангіопроліферативний ГН. Домінуючими ознаками у цих хворих були загальна слабкість, артеріальна гіпертензія, набряки нижніх кінцівок і обличчя та симптоми КГС: артралгії, сухість слизових оболонок, пурпура. У хворих на ХГС з нирковими ураженнями достовірно частіше мали місце анемія, підвищений рівень ШОЕ, кріоглобулінемія, а показники цитолізу, навпаки – рідше. Фіброз печінки на стадії F3-F4 діагностувався у 6,0 разів частіше у цих хворих. Показано, що важливо проводити скринінг протеїнурії у всіх пацієнтів з HCV-інфекцією для раннього виявлення ниркових уражень та своєчасного призначення лікування ХГС. Слід зазначити, що важливе місце відіграє пункційна біопсія нирок як в диференціальній діагностиці, так для визначення подальшої тактики лікування хворих з ураженнями нирок при ХГС, так як клінічні прояви ураження нирок є неспецифічними у тому числі у хворих з ХГС.

В 5 розділі представлені дані стосовно ефективності специфічної ПВТ проведеної у 45 хворих на ХГС. Дисертанткою проведена оцінка досягнення вірусологічної відповіді та рівнів КГ протягом ПВТ. Встановлено, що наявність субклінічного, легкого або середньої важкості КГС у хворих на ХГС практично не впливають на досягнення СВВ на стандартну ПВТ. Досягнення СВВ супроводжувалося нормалізацією та зниженням рівнів КГ у крові.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» присвячується обговоренню результатів дослідження і обґрунтуванню висновків. В розділі розглядаються основні положення дисертації у співставленні з даними літератури.

На основі отриманих даних дисертантка робить висновки, що КГС досить часто зустрічається при ХГС, має свої клініко-лабораторні особливості перебігу. Показано, що у пацієнтів з КГС достовірно частіше виявляється розвинений фіброз печінки на стадії F3-F4, стеатоз печінки та МБПГН, ніж у КГ-негативних пацієнтів. Показано, що стандартна ПВТ ефективна для лікування субклінічного, легкого та середнього ступеню важкості КГС, так як досягнення СВВ серед пацієнтів з КГС супроводжувалося досягненням клінічної відповіді та нормалізацією та зниженням рівнів КГ у крові.

Висновки 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 11 друкованих працях: з них 7 статей та 1 тез у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до Переліку наукових фахових видань ВАК України, 2 з яких входять в міжнародні наукометричні бази, 3 тези доповіді на конференціях та з'їздах, опубліковано 1 інформаційний лист.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на VIII з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії» (6-8 жовтня 2010р., м.

Вінниця), 64 міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (3-4 листопада 2010р., м. Київ), на Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю та пленумі Асоціації інфекціоністів України «Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб» (19-20 травня 2011 р., м. Суми), на міжнародній науковій конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (19-20 квітня 2012р., м. Харків), на 66 Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (17-19 жовтня 2012р., м. Київ), конкурсі наукових робіт (стендових доповідей) молодих вчених на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» 13.05.2015р., м. Київ.

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 Кондратюк Л. О. та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаємо за необхідне поставити наступні запитання:

1. Чи призначали Ви у дослідженні ретуксімаб (Мабтера), моноклональні антитіла до CD-20 при виражених клінічних проявах кріоглобулінемічного синдрому?
2. Як противірусна терапія та СВВ впливали на клінічні прояви кріоглобулінемічного синдрому?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Кондратюк Людмили Олександрівни на тему «Кріоглобулінемічний синдром у хворих з хронічним гепатитом С і можливості

його корекції», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, зав. кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Голубовської Ольги Анатолівни 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 Кондратюк Людмила Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 –«інфекційні хвороби».

завідувач відділу вірусних гепатитів та
СНІДу ДУ «Інститут
епідеміології та інфекційних хвороб
імені Л.В. Громашевського НАМН України»
доктор медичних наук, професор

Федорченко С.В.

