

УТВЕРЖДАЮ:

И.о. ректора федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Д.О. Иванов

«18» ноября 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации **ДАВИДОВИЧ Наталии Валерьевны «Функциональные взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии»**, представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: **14.03.03 - патологическая физиология.**

Актуальность темы выполненной работы. В диссертационной работе Давидович Наталии Валерьевны рассматривается актуальная для современной медицины и патофизиологии проблема – изучение особенностей иммунопатогенеза хронического гепатита С. В связи с высокой распространенностью, латентностью течения инфекции, а также чрезвычайной изменчивостью вируса и его способностью «ускользнуть» от системы иммунобиологического надзора, актуальным является прогнозирование течения инфекции и совершенствование проводимой патогенетической терапии.

В настоящее время большинство научных работ посвящено изучению влияния вируса на реализацию клеточного и гуморального иммунного ответа с позиции клинических проявлений. Однако вопросы комплексной оценки

взаимосвязи цитокиновой продукции, как маркера тканевого повреждения, опосредованного воздействием на организм вирусных антигенов, с микробиологическими и биохимическими маркерами в процессе проведения патогенетической (комбинированной противовирусной) терапии остаются практически неизученными. Существующее недостаточное понимание патофизиологических механизмов поражения печени при хроническом гепатите С, а также влияние проводимой патогенетической терапии на состояние иммунобиологического гомеостаза делает неоспоримой актуальность темы диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Давидович Н.В., выполненная в ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) и представленная на рецензию, является несомненно актуальной. Цель и задачи сформулированы чётко, имеют теоретическую и практическую направленность.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Применение пробиотической коррекции впервые рассмотрено с позиции особенностей иммунопатогенеза повреждения печени при хроническом гепатите С и её восстановления на фоне противовирусной терапии. Проведена комплексная оценка цитокинового статуса, биохимических маркеров повреждения печени и представителей микробиоценоза толстой кишки у больных хроническим гепатитом С до начала патогенетической терапии и в ходе различных схем лечения, в том числе комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином. Установлена взаимосвязь между энзиматической активностью сыворотки крови, уровнем про- и противовоспалительных цитокинов и содержанием условно-патогенной флоры толстой кишки у больных хроническим гепатитом С. Соискателем доказано, что применение интерферона- α с рибавирином и пробиотической коррекцией достоверно приводит к снижению активности маркеров иммунновоспалительной реакции и восстановлению кишечной микрофлоры, уменьшая при этом токсическую нагрузку на печень. Полученные выводы

диссертационного исследования логичны и соответствуют результатам научной работы. Разработанные практические рекомендации основаны на патофизиологических процессах, протекающих в печени, подробно рассмотренных в материалах диссертации.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов. Полученные в ходе диссертационной работы результаты целесообразно использовать в лечебно-диагностической деятельности врачей – инфекционистов, терапевтов Российской Федерации.

Анализ данных клинических исследований даёт возможность заключить, что применение дополнительной коррекции пробиотическими препаратами эффективно не только для восстановления качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, но и для снижения выраженности иммуновоспалительных реакций, а также восстановления метаболической и детоксикационной функций печени. Совокупность полученных диссертантом данных дополняет патофизиологические аспекты изучения состояния больных с хроническим гепатитом С, расширяет представления о роли цитокиновой продукции, состояния микрофлоры толстой кишки в развитии структурных и функциональных нарушений печени при вирусных поражениях.

Важное значение для практической деятельности врачей имеют разработанные диссертантом практические рекомендации по совершенствованию методов терапии больных хроническим гепатитом С.

Структура и содержание работы. Рецензируемая диссертация является типовой работой, которая выполнена с применением теоретического (патогенетического) и клинического анализа. Диссертационная работа Давидович Н.В. изложена в традиционном стиле на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов, методов и результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 167 источников,

из них 73 отечественных, 94 – на иностранном языке. Текст диссертации иллюстрирован 22 рисунками и 17 таблицами.

Введение содержит аргументированное обоснование актуальности темы, сформулированы цель и задачи исследования.

В первой главе представлен подробный обзор литературы по изучаемой проблеме. Автор уделит внимание современному представлению об особенностях иммунопатогенеза хронического гепатита С, о роли цитокинового профиля сыворотки крови в развитии типовых патофизиологических механизмов повреждения печеночной ткани. Приведены особенности динамического равновесия между печенью и кишечной микрофлорой, отражающие иммунную функцию микробиоты и её влияние на патогенетические аспекты хронического гепатита С. Обзор литературы свидетельствует о важности и необходимости проведенного диссертационного исследования. Проведён углублённый анализ и раскрыты современные тенденции патогенетической терапии интерферонами, а также систематизированы знания о препаратах, используемых для пробиотической коррекции. Автор демонстрирует глубокое знание проблемы, владение литературными данными и представлениями о современных тенденциях в патофизиологии.

Во второй главе дана подробная характеристика обследованных групп пациентов, приведены критерии включения, невключения и исключения из исследования. Подробно описан дизайн исследования, этапы его проведения, дано обоснование сроков обследования больных и методики верификации диагноза. Численность контингента больных хроническим гепатитом С, анализируемого в исследовании, позволяет считать его репрезентативным, а использованные соискателем методы современны и высокоинформативны. Дано подробное описание использованных биохимических, микробиологических, иммунологических и статистических методов исследования, проведенных автором лично. Следует отметить, что используемые в данной работе методы обследования и лечения больных

хроническим гепатитом С соответствуют современным принципам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям.

В третьей главе отражены результаты собственного исследования. Автором проведен анализ динамики показателей цитокинового профиля, маркеров острой фазы, и биохимических параметров до начала лечения и в процессе проводимых видов патогенетического или симптоматического лечения. Выявлена зависимость иммунологических и биохимических показателей от степени вирусной нагрузки: наиболее выраженные изменения в продукции провоспалительных цитокинов, СРБ, маркеров цитолиза и холестаза выявляются при высокой степени вирусной нагрузки. Также показано, что наличие быстрого вирусологического ответа (у 90,6% пациентов) и наиболее выраженное снижение биохимических показателей ассоциировано с назначением пробиотической коррекции в дополнение к патогенетической терапии интерферонами.

В главе 4 сосредоточены данные об особенностях микробиоценоза кишечника у больных хроническим гепатитом С и его состоянии в динамике проводимых патогенетической и симптоматической терапии. У больных хроническим гепатитом С выявлен дисбаланс количественных соотношений облигатных и условно-патогенных микроорганизмов, приводящий к появлению дисбиотических сдвигов. Показано, что применение патогенетической терапии интерферонами благотворно влияет на микробиоценоз кишечника, уменьшая степень выраженности дисбиоза, или же способствуя восстановлению эубиоза.

Глава 5 отражает результаты проведенного корреляционного анализа взаимосвязи активности ферментов сыворотки крови, показателей цитокинового статуса, обменных процессов и представителей микрофлоры толстой кишки у больных хроническим гепатитом С. До начала проводимого лечения автором выявлены многочисленные внутрисистемные и межсистемные корреляции, свидетельствующие о напряженности воспалительного процесса в печени и на системном уровне. Показано, что на

фоне применения комбинированной противовирусной терапии и пробиотической коррекции происходила нормализация функциональных взаимосвязей показателей кишечного микробиома с другими метаболическими и регуляторными системами организма, значительно ослабевали порочные корреляционные взаимосвязи цитокинов с микробами, трансаминазами, острофазным белком. По результатам проведенных исследований автором продемонстрировано глубокое знание проблемы и хорошая теоретическая и методическая подготовка.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов, полученных в диссертационной работе.

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование, оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК РФ.

Автореферат выполненной работы составлен в соответствии с требованиями, а его содержание отвечает основным позициям рецензируемого диссертационного труда.

Основные результаты и выводы диссертационной работы апробированы на многочисленных научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 10 работ в российских рецензируемых изданиях, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Давидович Н.В., могут быть использованы как в учебном процессе медицинских ВУЗов при изучении воспаления, инфекционного процесса, патофизиологии желудочно-кишечного тракта, так и в стационарах и поликлиниках инфекционного и терапевтического профиля, оказывающих медицинскую помощь пациентам с хроническим гепатитом С.

В диссертации уже имеются сведения об использовании результатов работы. Так, полученные данные используются в лечебно-диагностической

деятельности гепатологического отделения центра инфекционных болезней ГБУЗ АО АОКБ, внедрены в педагогический процесс на до- и постдипломном уровне на кафедрах патологической физиологии, клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск).

Замечания к работе. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, сложные по восприятию предложения, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Указанные недочёты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования, тем не менее работа вызвала ряд вопросов, которые хотелось бы задать в порядке дискуссии:

1. Планируете ли Вы продолжать исследование, включая изучение компонентов клеточного звена иммунитета (изучение субпопуляций лимфоцитов с определением маркеров CD) и их взаимосвязей с продуцируемыми цитокинами?

2. Какие микробиологические и иммунологические параметры, на Ваш взгляд, являются определяющими в механизмах поражения печени при хроническом гепатите С?

3. Возможно ли изучение дальнейшей динамики цитокиновой секреции, наблюдения за вирусной нагрузкой и подтверждением элиминации вируса после появления быстрого вирусологического ответа?

Заключение

Диссертация Давидович Наталии Валерьевны «Функциональные взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, раскрывающей патофизиологические механизмы поражения печени при хроническом гепатите С и пути их коррекции с использованием патогенетических подходов, что имеет важное медико-социальное значение для науки и практики.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года в редакции ПП РФ №335 от 21.04.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №4 от 28 ноября 2017 г.).

Заведующий кафедрой патологической
физиологии с курсом иммунопатологии
доктор медицинских наук, профессор

А.Г. Васильев

