

О Т З Ы В

на автореферат диссертации **НЕКРАСОВОЙ** **Анны Сергеевны** на тему:
«ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям **14.01.04. – внутренние болезни, 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология**

Актуальность. Патогенетические механизмы повреждения печени при хронических диффузных заболеваниях, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) многообразны. Большое значение в патогенезе этих заболеваний придается состоянию клеточного иммунного ответа. Одной из возможных причин несостоятельности клеточных механизмов защиты является усиление процессов свободнорадикального окисления на мембранах лимфоцитов и нарушение его регуляции [Граник В.Г., 2006; Хазанов В.А., 2009; Ripoli M., 2010]. В настоящее время именно иммуноопосредованное гепатоцеллюлярное повреждение паренхимы печени рассматривается одним из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования всех патологических процессов, происходящих в этом органе. Вопросы иммунопатогенеза и неспецифических факторов защиты при вирусных гепатитах изучены достаточно полно [Антонова Т.В., Лукьянова Л.Д., 2004; Радченко В.Г., 2005; Сологуб Т.В., 2010]. Однако данные о состоянии клеточного, гуморального звена иммунной системы, цитокинового статуса, перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных с НАЖБП и при ее сочетании с ХВГ С малочисленны, а их результаты противоречивы. Структура иммунных нарушений и причины их развития при данной патологии остаются до конца не исследованными. Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических диффузных поражений печени, адекватной моделью которых является НАЖБП, включает средства метаболической терапии [Коваленко А.Л., 2005, Романцов М.Г. с соавт. 2011г, Александрова Л.Н. 2012]. Однако их эффективность не всегда достаточна и мало изучена при сочетанной патологии НАЖБП и ХВГ С. В связи с этим изучение фармакотерапевтической эффективности вновь созданных лекарственных средств, включающих митохондриальный субстрат (янтарную кислоту, сукцинат) и отнесенных к группе «субстратов энергетического обмена» или «субстратных антигипоксантов» является и своевременным, и актуальным.

В виду выше изложенного, диссертационная работа **Анны Сергеевны Некрасовой**, посвященная изучению иммунных и метаболических расстройств, их роли в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С на фоне метаболического

синдрома), а также возможным способам коррекции выявленных нарушений, является современной и актуальной.

Научная новизна и практическая значимость работы бесспорна. В результате проведенного исследования автором получены новые сведения об иммунопатогенезе хронических диффузных заболеваний печени. Определено, что у 94% больных НАЖБП на стадии стеатогепатита и 100% больных НАЖБП в сочетании с ХВГ С наблюдается развитие системных иммунных нарушений, характер и выраженность которых зависят от этиологического фактора и стадии заболевания. Установлено, что при исследуемых хронических диффузных заболеваниях печени в условиях антиоксидантной недостаточности накопление продуктов ПОЛ в сыворотке крови и периферических мононуклеарах приводит к снижению функциональной активности мононуклеарных клеток, инициирует их апоптоз и способствует формированию системных иммунных расстройств. В ходе исследования автором выявлена достаточно высокая эффективность, в том числе по критерию уменьшения выраженности иммунных нарушений, различных схем патогенетической терапии с использованием сукцинатсодержащих лекарственных препаратов у данной категории больных.

Цель и задачи исследования конкретны, решение этих задач позволяет полностью раскрыть цель, поставленную автором.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, сделанных на основании анализа полученных результатов, подтверждается достаточным клиническим и лабораторным материалом. В основу диссертационной работы положены результаты комплексного анализа анамнестических, клинико-лабораторных, инструментальных данных обследования и лечения 177 больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (НАЖБП в сочетании или без ХВГ С на фоне метаболического синдрома, а также ХВГ С без признаков метаболического синдрома). Выбранные методики адекватны и позволяют решить поставленные задачи. Полученные данные обработаны с использованием пакета статистических компьютерных программ, а также непараметрических методов статистики (критериев Стьюдента, Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Фишера, однофакторного дисперсионного анализа с post-hoc, коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена). Достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Автореферат оформлен в традиционном стиле, согласно современным требованиям ГОСТ, написан хорошим научным языком. Грамотный дизайн и выбранные автором методы статистической обработки дают полное представление о проделанной работе. Его содержание соответствует поставленным цели и задачам, из которых логично вытекают положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертации представлены в 23 публикациях, из которых 3 статьи - в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ. Имеются 2 патента РФ и 1 методические рекомендации для врачей. Результаты диссертационного

исследования доложены на региональных, всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний к данной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Автореферат диссертационной работы Анны Сергеевны Некрасовой «Иммунные механизмы патогенеза хронических диффузных заболеваний печени и их коррекция сукцинатсодержащими лекарственными препаратами», является самостоятельной научной квалификационной работой, в которой на основании полученных результатов предложено решение важной научной задачи – установление ведущих патогенетических механизмов инициации и углубления иммунных расстройств у больных с хроническими диффузными нарушениями печени (НАЖБП в сочетании или без ХВГ С), позволившее разработать неинвазивный способ диагностики цирротической стадии ХВГ С, определить критерии неблагоприятного течения НАЖБП и предложить способ лечения данных категорий больных с помощью сукцинатсодержащих лекарственных препаратов.

По своей актуальности, объему, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Анны Сергеевны Некрасовой соответствует требованиям, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям: 14.01.04. - внутренние болезни, 14.03.09. - клиническая иммунология, аллергология.

Горячева Лариса Георгиевна

« 19 » ноября 2018 г.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Федерального государственного бюджетного учреждения "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России"

197022, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 9

телефон: 8 (812) 234-60-04, 8 (921) 234-34-16

сайт учреждения: <http://niidi.ru/>

эл. почта: Goriacheva@list.ru

