

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Николаева Валентина Ивановича на диссертационную работу Давидович Наталии Валерьевны на тему «Функциональные взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Несмотря на то, что изучению патогенеза хронического гепатита С посвящено большое количество работ, существует много нерешенных проблем, таких как разработка специфической вакцинации и совершенствование этиотропного лечения. Данные вопросы напрямую зависят от изучения типовых патологических процессов на местном и системном уровнях, участия маркеров реакции острой фазы в реализации иммунного ответа на повреждение печёночной ткани.

Данные литературы свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости хроническим гепатитом С, о латентности его течения и высоком риске развития таких фатальных осложнений как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Высокая скорость репликации и мутаций вируса, его способность создавать иммунологически различные варианты делают его практически неуловимым для системы иммунобиологического надзора. Реализация иммунного ответа на поступление вирусного антигена осуществляется через активацию иммунокомпетентных клеток и синтез ими специфических медиаторов воспалительной реакции – цитокинов. С другой стороны, тесная анатомо-функциональная взаимосвязь печени и кишечника делает эти системы основными, участвующими в процессах детоксикации и поддержании иммунологического гомеостаза. До конца неизученными остаются вопросы влияния пробиотической коррекции совместно с патогенетической терапией препаратами интерферона на реализацию иммунного ответа и элиминацию вируса из организма.

В связи с этим во многих аспектах актуальным является изучение функциональных взаимосвязей показателей цитокиновой продукции, маркеров реакции острой фазы, биохимических и микробиологических параметров в патогенезе хронического гепатита С, а также в ходе проводимого этиопатогенетического лечения.

Достоверность результатов исследований, изложенных в диссертации определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений ($n=117$), наличием контрольной группы ($n=31$), использованием современных высокоинформативных методов исследования, большим объемом выполненных биохимических ($n=2233$), иммунологических ($n=1421$) и микробиологических ($n=2639$) анализов, а также адекватным выбором методов статистической обработки данных.

Объем наблюдений достаточен для получения доказательных результатов исследования. Представленные в работе результаты тщательно документированы, они достаточно полно и наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна результатов исследований

В результате проведенных исследований диссертантом впервые дана комплексная оценка цитокинового статуса, биохимических маркеров повреждения печени и представителей микробиоценоза толстой кишки у больных хроническим гепатитом С до начала лечения и в процессе различных схем лечения, в том числе патогенетически-обоснованной комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном- α и рибавирином. В процессе научного исследования получены новые и дополнены имеющиеся сведения о патогенетических

звеньях в механизме повреждения печени при хроническом гепатите С, исследованы типовые патологические процессы и ответные реакции местного и системного уровней организма на действие патогенного фактора. Автором выявлена и описана взаимосвязь между энзиматической активностью сыворотки крови, про- и противовоспалительными цитокинами и содержанием условно-патогенной флоры толстой кишки у больных хроническим гепатитом С.

Установлены новые факты, свидетельствующие о появлении быстрого вирусологического ответа, обусловленного элиминацией вируса при добавлении к схеме патогенетической терапии препаратов с пробиотическим действием. Автором патогенетически обоснован иммуномодулирующий эффект применения интерферона- α в сочетании с рибавирином и пробиотической коррекцией, приводящий к опосредованной нормализации функций печени через восстановление кишечной микрофлоры, уменьшение иммуновоспалительной реакции и снижение токсической нагрузки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленной цели диссертационной работы, подтверждены анализом полученных результатов исследования и являются значимыми как в теоретическом, так и в практическом плане. Основные данные представлены в виде хорошо продуманных таблиц и иллюстраций. Полученные в результате исследования материалы не вызывают сомнений в обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе.

Научная и практическая значимость результатов исследования

В результате проведенного исследования уточнены особенности механизмов формирования воспалительного процесса вирусной этиологии в печеночной ткани не только с позиций патологической физиологии, но и с

позиций клинической медицины, что позволило обосновать определение комплекса патогенетически значимых иммунных параметров у больных хроническим гепатитом С для оценки интенсивности воспалительной реакции в печени и на системном уровне, а также степени активности заболевания. В диссертационной работе Н.В. Давидович обоснована патогенетическая эффективность применения пробиотической коррекции у больных хроническим гепатитом С для восстановления функций печени и снижения иммунного воспаления.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, объектов, методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 167 источников, из них 94 – на иностранном языке. Текст диссертации адекватно иллюстрирован 22 рисунками и 17 таблицами.

Во **введении** автором раскрыта актуальность выбранной темы. На основании анализа существующих представлений и круга нерешенных вопросов по исследуемой проблеме, диссертантом сформулирована цель исследования, которая заключается в установлении функциональных взаимосвязей цитокинового профиля, биохимических и микробиологических маркеров иммунопатогенеза хронического гепатита С при интерферонотерапии на фоне пробиотической коррекции, а также четырёх задач, последовательное решение которых обеспечило достижение поставленной автором цели.

Первая глава «Обзор литературы» написана с привлечением большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертантом проанализированы уже имеющиеся литературные данные о современных представлениях в этиологии, патогенезе и лечении хронического гепатита С, приведен обзор по современным пробиотическим препаратам. Обзор литературы охватывает основной круг вопросов по исследуемой проблеме, носит аналитический характер, читается легко,

несмотря на то, что в нем изложены достаточно сложные вопросы современной медицины. Обзор литературы весьма обширен, ориентирован на цель и задачи исследования.

Вторая глава посвящена описанию объектов и методов исследования, включающему характеристики клинических групп пациентов, группы контроля, дизайна исследования, подробное описание критериев включения в исследование. Автором самостоятельно проведены и описаны иммунологические, биохимические и микробиологические методы исследования. Структура выполненных исследований дает ясное представление о поэтапной схеме и количественных характеристиках проведенной работы. Используемые в диссертационной работе методы, в целом, адекватны задачам, информативны, современны и доказательны. Завершается глава сведениями об использованных в ходе анализа полученных данных статистических программах и критериях.

В последующих трёх главах автор приводит результаты собственных исследований. Так, в **третьей главе** описывается динамика биохимических и иммунологических параметров у больных хроническим гепатитом С в ходе проводимых схем лечения. Приводятся непосредственные результаты иммуноферментного анализа, отражающие динамику цитокинового профиля, результаты изменения ферментативной активности и показателей обменных процессов в ходе патогенетической терапии.

В **четвертой главе** проанализированы результаты определения качественного и количественного состава микробной флоры толстой кишки. У больных хроническим гепатитом С был выявлен дисбаланс количественных соотношений нормальной и условно-патогенной микробиоты, приводящий к недостаточному функционированию местной системы иммунитета кишечника. При исследовании динамики изменений микробиологических показателей на фоне проводимых схем лечения, автором отмечено снижение степени выраженности дисбиоза толстой кишки у пациентов трех обследуемых групп в сравнении с состоянием до лечения,

но наиболее значимые изменения имели место в группе пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию и пробиотическую коррекцию.

Пятая глава посвящена анализу корреляционных взаимосвязей 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. Выявлено, что на фоне применения комбинированной противовирусной терапии и пробиотической коррекции происходила нормализация функциональных взаимосвязей показателей микрофлоры толстой кишки с другими метаболическими и регуляторными системами организма, значительно ослабевали порочные корреляционные взаимосвязи цитокинов с микробами, трансаминазами, острофазным белком.

Заключение диссертации представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов исследований и содержит основные положения диссертации, на основании которых автор делает выводы и обосновывает практические рекомендации. Выводы сформулированы в должном соответствии с полученными диссертантом данными на основании их глубокого анализа. Значимость для науки и практики полученных результатов несомненна. В целом, заключение рассматриваемой диссертационной работы представляет собой последовательное, логически стройное подведение итогов в связи с целью и задачами, поставленными во введении.

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, выполненное на современном методическом уровне и открывающее новые направления для фундаментальных и клинических исследований.

Внедрение результатов проведённых исследований

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены и используются в лечебно-диагностической деятельности гепатологического отделения Центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы, внедрены в педагогический процесс на до- и постдипломном уровне на кафедрах патологической физиологии, клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск).

Подтверждение публикаций по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационного исследования. Материалы диссертационного исследования широко представлены и обсуждены на международных, Всероссийских и регионарных научных форумах.

Замечания, вопросы и предложения по диссертации

Выполненная диссертационная работа Давидович Н.В. логично и ясно решила поставленные задачи без замечаний и вопросов. Однако некоторые выводы заставляют задуматься и в целях дискуссии хотелось получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе показана недостаточная эффективность этиотропной терапии (противовирусная терапия), которая не влияет на специфические звенья патогенеза хронического гепатита (вывод 4). Какие возможны другие направления патогенетической терапии, кроме предложенной Вами пробиотической коррекции?
2. Второй вопрос находится как бы за пределами данной работы, но как мне кажется, имеет ключевое значение. Обнаруженный дисбаланс между про – и противовоспалительными цитокинами на стадии хронизации воспалительного процесса - это результат

нарушения реактивности в острый период гепатита С и сохранившийся на стадии персистенции вируса или появившийся патогенетический механизм уже на стадии хронического воспаления? Стоит ли продолжить исследования по изучению взаимосвязей местных иммунных процессов в толстом кишечнике с системными иммунными реакциями, не ограничиваясь изучением про- и противовоспалительных цитокинов, которые автор исследовал?

3. И наконец, хотелось выяснить, что автор понимает под термином «иммунологической гомеостаз», который неоднократно употребляет в диссертации и автореферате?

Заключение

Диссертационное исследование Давидович Наталии Валерьевны «Функциональные взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии», представленное к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором на высоком современном методическом уровне по актуальной проблеме патологической физиологии.

В диссертации Н.В. Давидович разработаны новые теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи по повышению эффективности этиотропной терапии хронического гепатита С с использованием пробиотической коррекции, а также совершенствованию прогнозирования течения инфекции и эффективности проводимой терапии.

Диссертация Н.В. Давидович по своей форме, использованным методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы, объёму полученного материала, уровню аналитической и

статистической обработки, обоснованности сформулированных выводов, новизне и достоверности положений, выносимых на защиту, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент -
заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор В.И. Николаев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения
России

195067, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, пав.33, 3 этаж.
тел. 8 (812) 543-16-30 e-mail: kafedra33@mail.ru

Подпись профессора Николаева В.И.,
заведующего кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

«Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России



15 декабря 2017 г.