

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук профессора второй кафедры усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации Сас Евгения Ивановича на диссертационную работу Некрасовой Анны Сергеевны на тему «Иммунные механизмы патогенеза хронических диффузных заболеваний печени и их коррекция сукцинатсодержащими лекарственными препаратами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04. - внутренние болезни, 14.03.09. - клиническая иммунология, аллергология**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность проблемы изучения патогенеза хронических диффузных заболеваний печени (в частности, неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С на фоне метаболического синдрома) не вызывает сомнения и обусловлена широким распространением метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени и хронического вирусного гепатита С. Неалкогольная жировая болезнь печени тесно ассоциирована с компонентами метаболического синдрома, и вносит свой вклад в его развитие и прогрессирование. Наличие вируса гепатита С у больных метаболическим синдромом утяжеляет течение неалкогольной жировой болезни печени, способствует усугублению метаболических нарушений, снижает эффективность этиотропной терапии, повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время все большее внимание в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С уделяется иммунным механизмам, метаболическим нарушениям и оксидативному стрессу. Недостаточная эффективность существующих способов лечения неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита, а также отсутствие единых патогенетических подходов по ведению больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени в

сочетании с хроническим вирусным гепатитом С обуславливает поиск новых лечебных алгоритмов для пациентов данных категорий.

Учитывая выше изложенное, изучение механизмов патогенеза хронических диффузных заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени, отягощенной и неотягощенной хроническим вирусным гепатитом С, у больных метаболическим синдромом) и разработка новых способов их фармакологической коррекции (в частности с помощью сукцинатсодержащих лекарственных препаратов) представляется актуальным и имеет важное научное и практическое значение.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Обоснованность и достоверность результатов исследования достигнута посредством:

- проведения контролируемого проспективного сравнительного исследования на достаточном количестве больных (n-177) хроническими диффузными заболеваниями печени (неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С на фоне метаболического синдрома)
- применением обоснованных критериев включения и исключения пациентов при формировании групп
- динамическим наблюдением за больными с использованием современных клинических, биохимических (включая определение показателей антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов), серологических, молекулярно-биологических, иммунохимических, иммунологических, инструментальных методов обследования, соответствующих поставленным цели и задачам
- использованием статистической обработки данных с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа
- наличием логически обоснованных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, закономерно вытекающих из результатов проведенного исследования

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций обусловлены тем, что в ходе данной диссертационной работы:



- проанализированы особенности клинического течения, антиоксидантного профиля, показателей перекисного окисления липидов, иммунологического статуса больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С на фоне метаболического синдрома - уточнены данные о метаболических и антиоксидантных нарушениях, иммунопатогенезе неалкогольной жировой болезни печени, не отягощенной и отягощенной хроническим вирусным гепатитом С
- выявлены параметры прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени
- разработан новый способ диагностики цирротической стадии хронической HCV-инфекции с использованием дополнительного иммунологического параметра
- проведен комплексный анализ влияния терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами на функциональное состояние печени, показатели липидного и углеводного обмена, показатели антиоксидантной защиты организма, выраженность дисфункции иммунной системы при неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С
- предложен новый способ лечения неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита у больных метаболическим синдромом

**Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации были опубликованы 3 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 статья – в других изданиях, 16 тезисов.

Изданы методические рекомендации для врачей «Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени».

Получено 2 патента Российской Федерации: № 2563129 «Способ диагностики цирротической стадии хронического вирусного гепатита С» (решение о выдаче от 20.04.2015 г.) и № 2595815 «Способ лечения больных неалкогольным



стеатогепатитом на фоне метаболического синдрома» (решение о выдаче от 19.05.2016 г.).

Основные положения и результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на тринадцатой научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2012 г.); на научных конференциях с международным участием: XIV Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014» в рамках IX международного конкурса молодых ученых «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии» имени профессора Е. С. Рысса (присужден диплом за III место) (Санкт-Петербург, 2014 г.), Всероссийской научной конференции «Медицинская лабораторная диагностика: будущее и новации», посвященной 110-летию со дня рождения И.И. Иванова (Санкт-Петербург, 2014 г.), X научно-практической конференции «Передовые научные разработки 2014» (Прага, 2014 г.), на международном научном форуме «Многопрофильная клиника XXI века. Экстремальная медицина» в рамках симпозиума №7 «Актуальные вопросы диагностики и лечения внутренних болезней. Трудный клинический случай» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России, 17-й международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015» (Санкт-Петербург, 2015 г.), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Профилактическая медицина-2015», «Профилактическая медицина-2016» 20-й Юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Санкт-Петербург – Фармакотерапия-2016», 10-ом Юбилейном Санкт-Петербургском гепатологическом конгрессе, на 13-ой Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016», Всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная диагностика клинической медицины: традиции и новации», посвященной 115-летию со дня рождения академика Г.Е. Владимирова (Санкт-Петербург, 2016 г.), на заседании Санкт-Петербургского научного общества иммунологов (Санкт-Петербург, 2018 г.).

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом**

Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений, списка используемой литературы, содержащего 260



источников (из них 154 – отечественных и 106 – зарубежных авторов), двух приложений. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 23 рисунками.

Диссертационная работа построена по традиционному типу и включает введение, обзор литературы, описание используемых материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка принятых сокращений и списка литературы.

Во введении автором обоснована актуальность темы выполняемого исследования, дана оценка степени разработанности темы, определены ее цель и соответствующие задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов работы, методология исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту.

Глава «обзор литературы» освещает текущее состояние проблемы, отражает актуальность настоящего исследования. Автором дан анализ имеющихся на сегодняшний день результатов научных исследований по данной теме. Отражены как общие представления ученых о патогенезе и методах патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома и хронического вирусного гепатита С, так и частные вопросы иммунных нарушений при данных хронических диффузных заболеваниях печени. Также дано теоретическое обоснование возможности эффективного применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов как средств патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С у больных метаболическим синдромом). Обзор литературы позволяет полностью составить представление о необходимости дальнейшего изучения иммунных и неиммунных механизмов патогенеза исследуемых хронических диффузных заболеваний печени и возможных способах их лекарственной коррекции.

Вторая глава посвящена общей характеристике обследованных больных, описаны используемые клинические, лабораторно-инструментальные методы обследования больных, и применяемые статистические методы обработки полученных данных.



Третья и четвертая главы содержат результаты собственного исследования. Автор описаны особенности клинического течения неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С у больных метаболическим синдромом, особенности метаболического синдрома у данных категорий пациентов, результаты лабораторно-инструментального обследования (включая антиоксидантный профиль, показатели перекисного окисления липидов, иммунного статуса), определены параметры, характеризующие прогрессию неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатогепатита с развитием фибротических изменений печени на основании полученных результатов, верифицирован иммунологический критерий как дополнительный способ диагностики цирротической стадии хронического вирусного гепатита С. Проведено комплексное исследование иммунологического статуса пациентов метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, не отягощенной и отягощенной хронической HCV-инфекцией, на разных уровнях организации системы иммунореактивности с определением показателей регуляторного, функционального, структурно-морфологического, гуморального звеньев иммунной системы. Результаты работы представлены наглядно с иллюстрированием понятными для восприятия таблицами и рисунками, в строгой логической последовательности. Указана значимость различий между группами, приведены данные статистического анализа.

Пятая глава посвящена оценке влияния проводимого лечения на течение неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С на фоне метаболического синдрома. Подробно описаны используемые способы терапии и результаты применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов и препарата сравнения (адеметионина) в составе комплексного лечения пациентов данных категорий.

В шестой главе автором осуществлен подробный и последовательный анализ полученных результатов работы и произведено сопоставление собственных данных с литературными источниками. Автор уделил особое внимание особенностям антиоксидантных нарушений, оксидативному стрессу и иммунных нарушений, как значимым механизмам патогенеза развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С, а

также их взаимосвязи с клиническим течением исследуемых заболеваний. Детально описана патогенетическая направленность и преимущества применения сукцинатсодержащих лекарственных препаратов в составе комплексной терапии изучаемой патологии.

В заключении автором кратко подведены итоги проведенной работы.

Логическим завершением диссертации являются выводы и практические рекомендации, которые вытекают из результатов работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

В приложениях приведены клинические примеры полученных результатов диссертационной работы в практической деятельности.

Диссертация Некрасовой Анны Сергеевны в целом носит завершённый характер, написана доступным научным языком, объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Недостатки работы**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В тексте диссертации имеются отдельные стилистические и орфографические ошибки. Имеющиеся замечания не принципиальны, и не умаляют ее научно-практической значимости.

Вместе с тем, при ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. За счет каких механизмов ускоряется прогрессия исследуемых хронических диффузных заболеваний печени при наличии метаболического синдрома и HCV-инфекции?
2. Чем определяется длительность лечения предложенными Вами схемами с включением сукцинатсодержащих лекарственных препаратов у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита?

#### **Содержание автореферата**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и включает в себя актуальность исследования, степень разработанности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию и методы исследования, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, методология и методы исследования, полученные результаты и их



обсуждение, выводы, практические рекомендации, перечень публикаций по теме диссертационной работы. Автореферат написан доступным научным языком и практически не содержит ошибок. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

### **Заключение**

Диссертация Некрасовой Анны Сергеевны «Иммунные механизмы патогенеза хронических диффузных заболеваний печени и их коррекция сукцинатсодержащими лекарственными препаратами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04. - внутренние болезни, 14.03.09. - клиническая иммунология, аллергология, выполненная в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, выполненная под руководством кандидата медицинских наук Стельмах Виктории Валерьевны и доктора медицинских наук Козлова Виктора Константиновича, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научно-практической задачи, отраженной в названии работы - уточнение механизмов иммунопатогенеза хронических диффузных заболеваний печени (неалкогольной жировой болезни печени в сочетании или без хронического вирусного гепатита С у больных метаболическим синдромом) и возможных способов их коррекции посредством включения в комплексную терапию пациентов данных категорий сукцинатсодержащих лекарственных препаратов, что имеет существенное значение для терапии, гастроэнтерологии и клинической иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, диссертация Некрасовой Анны Сергеевны полностью соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г. № 335), предъявляемых к кандидатским



диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.04. - внутренние болезни, 14.03.09. - клиническая иммунология, аллергология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук профессор второй кафедры усовершенствования врачей  
Федерального государственного бюджетного военного образовательного  
учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.  
Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

«14» ноября 2018 г.



Сас Евгений Иванович

Адрес:

194044, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева д. 6

web-сайт: <https://www.vmeda.org/>

телефон: (812) 271-87-28, 271-26-11

e-mail: doctorsas@rambler.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Евгения Ивановича Саса заверяю:



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА  
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ



А. ЦЫМБАЛЕНКО