

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Добродеевой Лилии Константиновны
на диссертационную работу Давидович Наталии Валерьевны на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Функциональные
взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим
гепатитом С на фоне интерферонотерапии»
по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на успехи современной медицины, разработка специфической профилактики и патогенетической терапии хронического гепатита С (ХГС) является одной из наиболее актуальных и нерешённых проблем мирового здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (2016 г.) в мире 71 млн. человек хронически инфицированы вирусом гепатита С, 399 тысяч из которых ежегодно умирает от исходов данного заболевания.

Прогресс в терапии ХГС возможен и определяется дальнейшими исследованиями патогенеза заболевания. Таким образом, учитывая высокую медико-социальную значимость заболеваемости хроническим гепатитом С, в настоящее время возросло внимание к изучению патогенетических механизмов поражения печени, а также роли микрофлоры кишечника в патогенезе данного патологического состояния. Несмотря на значительное число работ по изучению механизмов поражения печени при ХГС, остается недостаточно изученным вопрос о роли цитокинов как первоочередных медиаторов иммунной реакции в развитии и прогрессировании заболеваний печени, а также взаимосвязях их синтеза с нарушениями микробиоценоза кишечника в механизмах патогенеза хронического гепатита С, а также при проведении противовирусной терапии.

Автором в диссертационном исследовании поставлена актуальная цель: установить функциональные взаимосвязи цитокинового профиля, биохимических и микробиологических маркеров иммунопатогенеза хронического гепатита С при интерферонотерапии на фоне пробиотической коррекции. Для решения поставленных задач были использованы различные иммунологические, биохимические, микробиологические и статистические методы. Изучение взаимосвязей функций печени и микробиоценоза толстой кишки у больных хроническим гепатитом С способствует углубленному пониманию патогенеза хронических заболеваний печени и проведению адекватной коррекции нарушений состава и функций микробиоценоза толстой кишки и печени, что делает диссертацию Н.В. Давидович несомненно актуальной.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Автором на достаточном клиническом материале проведён корреляционный анализ, позволивший установить взаимосвязи показателей цитокинового профиля со степенью вирусной нагрузки, биохимическими маркерами повреждения печени, острофазным белком, а также показателями микробного пейзажа толстой кишки до начала терапии и в ходе различных схем патогенетического и симптоматического лечения. Автором продемонстрирована взаимосвязь между энзиматической активностью сыворотки крови, про- и противовоспалительными цитокинами и содержанием условно-патогенной флоры толстой кишки у больных хроническим гепатитом С. Автор впервые получила данные об иммуномодулирующем эффекте интерферона- α в сочетании с рибавирином пробиотической коррекцией и убедительно доказала опосредованное данным видом патогенетического лечения восстановление кишечной микрофлоры, уменьшение иммуновоспалительной реакции и снижение токсической нагрузки на печень. Основным результатом работы явилось научное

обоснование и разработка способа оценки интенсивности воспалительной реакции в печени и на системном уровне, а также степени активности заболевания с помощью определения патогенетически значимых иммунных параметров (цитокиновый профиль, СРБ) у больных хроническим гепатитом С. Ценным и новым в плане изучения звеньев в патогенезе хронического гепатита С является выявленный дисбаланс цитокиновой продукции, характеризующийся выраженным иммунным воспалением за счёт повышения выработки IL-1 β , TNF- α , и СРБ, которые усиливают синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IFN- γ , и угнетают выработку противовоспалительных IL-4 и IL-10, играя ключевую роль в активации цитотоксических эффекторных механизмов и повреждении печени.

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

Выполненное Н.В. Давидович диссертационное исследование является актуальным и востребованным для фундаментальной науки и практической медицины в теоретическом и практическом отношении.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором самостоятельно разработан дизайн настоящего исследования, определена цель и сформулированы задачи, обоснована методология и программа исследования. Диссертант принимала непосредственное участие в проведении клинических обследований, анализировала и интерпретировала результаты клинических и инструментальных исследований, лабораторные показатели. Автором лично была сформирована база данных, проводилась статистическая обработка и обобщение результатов, сформулированы

основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

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

Достаточным объемом наблюдений, использованием современных методов исследования, адекватной оценкой полученных показателей, подтверждается обоснованность и достоверность научных положений, выводов, заключения и рекомендаций, полученных в диссертации. Корректным математическим анализом подтверждена достоверность полученных результатов, а их практическая значимость – апробацией основных результатов работы на конференциях и семинарах, в опубликованных статьях и тезисах. Комплексное обследование 117 человек, включающее 86 пациентов с хроническим гепатитом С и 31 человека группы контроля, проведенное у них большое количество разносторонних иммунологических, микробиологических и биохимических исследований до лечения, а также в ходе проводимых видов терапии, позволило получить достоверные результаты и обоснованно сформулировать выводы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Материалы диссертации были представлены в виде докладов на Итоговой научной сессии «Идеи М.В. Ломоносова и развитие Российской медицины» (г. Архангельск, 11 ноября 2015 г.); III Международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (г. Архангельск, 27 апреля 2016 г.); Международной медико-биологической научной конференции молодых учёных

"Фундаментальная наука и клиническая медицина", (г. Санкт-Петербург, 23 апреля 2016 г.); IV Международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (г. Архангельск, 15 марта 2017 г.) и других. В статьях и тезисах докладов, опубликованных по теме диссертации, полностью отражены результаты исследования.

Оценка содержания диссертации и её завершенность

Рассматриваемая диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, трех глав, посвященных результатам исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 22 рисунками, содержит 17 таблиц. Список использованной литературы состоит из 167 источников, из которых 73 отечественных и 94 иностранных.

В обзоре литературы нашли отражение дискуссионные вопросы и перспективные направления изучаемой проблемы. Показаны основные направления исследований по изучению иммунопатогенеза ХГС, возможные механизмы избегания вирусом действия системы иммунобиологического надзора. Раскрыты основные представления о цитокинах, их классификации и свойствах, а также роли в развитии вирусных заболеваний. Большое значение уделено характеристике микробиоценоза кишечника с точки зрения иммунологических позиций, а также роли пробиотических препаратов в восстановлении микрофлоры. Обзор литературы отражает основную направленность исследования.

Во второй главе изложены методики исследования, его дизайн, а также клиническая характеристика обследованных групп больных. Даны четкие критерии включения, не включения и исключения пациентов из исследования, показано разделение пациентов на подгруппы в зависимости от проводимой терапии, обоснованы выбранные сроки наблюдения за

пациентами в исследовании. Автором описаны методики проведенных биохимических, иммунологических и микробиологических исследований, а также указано общее число выполненных анализов. Выбранные статистические методики адекватны цели и задачам, поставленным автором в работе.

В следующей главе представлены результаты изучения биохимических и иммунологических параметров, их зависимости от степени вирусной нагрузки у больных ХГС в зависимости от проводимого вида лечения.

В четвёртой главе дана характеристика микробиоценоза кишечника у больных ХГС до начала терапии и в динамике проводимого лечения. Выявленные нарушения кишечной микрофлоры характеризовались дисбалансом количественных соотношений нормальной и условно-патогенной микробиоты и приводили 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.

В пятой главе автором проведена тщательная математическая обработка полученных данных с помощью корреляционного анализа, что позволило доказать существование взаимосвязей активности ферментов сыворотки крови, показателей цитокинового статуса, обменных процессов, а также представителей микрофлоры толстой кишки у больных ХГС с учетом проводимых схем лечения.

Выводы логически завершают работу, убедительно обоснованы достаточным объёмом и анализом проведенных исследований. Достоверность выводов не вызывает сомнений.

Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом, материал изложен в логической последовательности.

Содержание автореферата. Автореферат и опубликованные научные работы в полной мере отражают основные положения диссертации.

Всё вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость проведенного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке уточнения возникает вопрос о возможности использования предлагаемых автором методик для проведения амбулаторного лечения, а также возникает необходимость проведения мониторинга иммунологических и других параметров в течение длительного времени после окончания стационарного лечения.

Заключение

Таким образом, диссертация Давидович Наталии Валерьевны на тему «Функциональные взаимосвязи параметров иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне интерферонотерапии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Соловьёвой Н.В. и представленная 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 профессиональном и техническом уровне с использованием современных диагностических методов 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 совершенствованию мониторинга за динамикой заболевания, основываясь на некоторых патогенетических звеньях, а также повышению эффективности этиотропной терапии ХГС с использованием пробиотической коррекции.

По актуальности, поставленным задачам, научной и практической значимости результатов и выводов, высокому методическому уровню, работа Н.В. Давидович 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, Давидович Наталия Валерьевна, достойна присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук, профессор
Директор института физиологии природных адаптаций
ФГБУН ФИЦКИА РАН

Добродеева

Добродеева Лилия Константиновна

Личную копию Добродеевой Л.К. заверю.

Помощник директора ФГБУН ФИЦКИА РАН А.И. Тлахко-Янко
27.12.2017

