ОТЗЫВ
официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Макашовой Веры Васильевны на диссертационную работу Алиевой Алтыны Асылбековны «Прогностическое значение активности цитокинических ферментов фагоцитов крови у больных хроническим гепатитом C естественного течения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни»

Актуальность темы диссертационного исследования

Вирусные гепатиты представляют серьезную проблему здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и сведениям, представленным на 50-м Международном конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени в г. Вене (EASL, 2015), ежегодно инфицируются вирусом гепатита C от 3 до 4 млн. чел. и 500 тыс. чел. умирает от болезней печени, связанных с вирусом гепатита C. Хронический гепатит С (ХГС) нередко трансформируется в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в области лечения больных с ХГС, для более глубокого понимания механизмов патогенеза заболевания и регуляции иммунного ответа необходимо исследование других аспектов, в частности ферментативной активности клеток крови, которая может помочь в понимании патогенетических механизмов ХГС.

Хронический процесс в печени свидетельствует о несостоятельности неспецифической защиты организма, представителем которой являются нейтрофили и моноциты крови. Депрессия нейтрофильного звена способствует развитию инфекционно-воспалительного процесса, общей интоксикации и хронизации заболеваний печени. В то же время лейкоциты являются индикатором нормы и патологии, служат инструментом общеклинической и иммунологической диагностики. Оценка ферментативной активности клеток крови способна дать объективную характеристику
естественной резистентности организма, а в ряде случаев оценить тяжесть течения и глубину патологического процесса.

Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки. Отличительной чертой цитохимических методов является возможность сопоставления активности ферментов, относящихся не только к единой полиферментной системе, но и в принципе, к разным циклам. Таким образом оценивается координированность активности ферментов и внутренняя сопряженность метаболизма клетки в целом.

В литературе имеются работы, посвященные цитохимическим исследованиям в нейтрофилах и моноцитах крови при различных инфекционных заболеваниях, однако эти исследования фрагментарны и не однородны по результатам. Практически отсутствуют исследования по цитохимическому анализу фагоцитов крови при ХГС естественного течения. Между тем, эти клетки играют огромную роль в неспецифическом иммунитете организма.

В связи с вышеперечисленным, диссертационная работа Алиевой А.А., в которой представлены данные о комплексном исследовании фагоцитов крови у больных хроническим гепатитом С естественного течения, безусловно, своевременна и актуальна.

Структура диссертации продиктована целью и задачами настоящего исследования. Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 7 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована большим количеством таблиц (28), 4 рисунками и 6 выписками из историй болезни. Библиографический указатель включает достаточное количество как отечественных, так и иностранных источников литературы.
Содержание работы. Во введении автор логично и грамотно обосновывает актуальность работы. Цель и поставленные задачи согласно названию диссертации сформулированы четко.

Диссертация состоит из 2-х частей: 1 часть – обзор литературы, который включает 4 подглавы, и 2-я часть собственных исследований, состоящая из 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Обзор литературы написан полно и критично. В главе 1 – Материалы и методы дана характеристика исследуемых групп больных и методы исследования, которые вполне достаочны и современны.

Во 2 главе автор подробно представила клиническую характеристику обследованных 140 больных ХГС по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, генотипам, вирусной нагрузке, биохимической активности и стадиям фиброза печени.

В 3-й главе проанализирована ферментативная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса. Выявлена достоверно низкая активность всех исследованных ферментов при 1 генотипе и значительно высокая – при «не 1» генотипе.

В 4-й главе изучена цитохимическая активность фагоцитов крови у больных ХГС естественного течения в зависимости от степени вирусной нагрузки (ВН). Четко показано, что у больных ХГС с высокой ВН наблюдалось достоверное, по сравнению с нормальными значениями, снижение активности всех исследуемых ферментов, а у пациентов с низкой ВН - повышение, как в нейтрофилах, так и в моноцитах. Обнаружена взаимосвязь активности исследуемых ферментов с уровнем вирусной нагрузки у больных ХГС только с 1 генотипом: при высокой - угнетение, а при низкой - напряжение.

В 5-й главе исследована функциональная активность фагоцитов крови у больных ХГС в зависимости от степени биохимической активности. Не выявлено взаимосвязи цитохимической активности как нейтрофилов, так и моноцитов крови от степени биохимической активности.
В 6-й главе проанализированы изменения ферментативной активности фагоцитов крови у больных ХГС естественного течения в зависимости от степени фиброза печени. Показано, что у пациентов с I генотипом ХГС была низкая активность всего ферментного спектра фагоцитов крови, по сравнению с нормой, прямо пропорциональная степени фиброза печени.

У больных ХГС с "не 1" генотипом ферментативная активность фагоцитов крови оставалась выше нормальных значений, независимо от степени фиброза печени. Не было зарегистрировано больных с F4 по Metavir при "не 1" генотипе, что, вероятно, свидетельствует о медленном формировании у них фиброза печени.

В 7-й главе проведен корреляционный анализ цитохимических показателей фагоцитов крови у больных ХГС с вирусной нагрузкой и степенью фиброза печени. Выявлены средняя по силе и обратная по направлению связь между вирусной нагрузкой и активностью НАДФ только в нейтрофилах крови, а между выраженным фиброзом печени и активностью БЭ как в нейтрофилах, так и в моноцитах.

В заключении представлено краткое содержание всех глав диссертации, обсуждены полученные автором результаты с данными других исследователей, что свидетельствует о хорошем знании диссертантом литературы.

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

Сформулированные автором выводы подтверждаются представленными данными клинических, лабораторных и инструментальных обследований 140 больных ХГС естественного течения, из них 89 человек с I генотипом вируса и 51 – с "не 1" генотипом. Исследование проведено с использованием широкого комплекса современных методов лабораторной и инструментальной диагностики с целью подтверждения диагноза и уточнения характера и глубины поражения печени. Кроме общепризнанных методов обследования больных, таких как: биохимические, серологические, вирусологические
(метод полимеразной цепной реакции - ПЦР), инструментальные (УЗИ органов брюшной полости и фибросканирование печени), автор использовала цитохимические методы.

Диссертационная работа посвящена изучению активности цитохимических ферментов в нейтрофилах и моноцитах крови больных ХГС в зависимости от генотипа вируса, вирусной нагрузки, биохимической активности и стадии фиброза печени, что соответствует паспорту специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Полученные данные подтверждают взаимосвязь ферментативной активности фагоцитов крови с наличием разных генотипов вируса, вирусной нагрузкой и стадией фиброза печени у больных ХГС естественного течения, на основании чего сделаны выводы, представляющие несомненную новизну исследования.

Основные положения и выводы работы многократно доложены на итоговых научно-практических конференциях сотрудников академии и врачей г. Астрахани и ее области по актуальным проблемам медицинской науки, заседании Ассоциации врачей-инфекционистов Астраханской области, межкафедральном заседании сотрудников кафедр инфекционных болезней лечебного и педиатрического факультетов, кафедры эпидемиологии с курсом имmunологии, кафедры микробиологии и научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии АГМА, научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Современные аспекты инфекционной патологии", VII и VIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням в рамках конкурса молодых ученых (Москва, 2015 и 2016 гг.); XX Российской научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционных болезней в клинике и эксперименте" (Махачкала, 2015 г).

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ.
Исходя из выше изложенного, можно сделать заключение о высокой степени обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

**Доказательства достоверности и новизны результатов диссертационной работы**

Достоверность полученных результатов подтверждается представленными обобщенными данными обследования 140 больных ХГС, ранее не леченных, обратившихся в ГБУЗ «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» (ГБУЗ «ОИКБ им. А.М. Ничоги») г. Астрахани в 2009–2014 гг. Для оценки значимости выявленных патологических изменений в качестве контрольной группы было обследовано 82 практически здоровых людей - доноров, из них 57 мужчин и 25 женщин. Для решения каждой из задач исследования были сформированы сравниваемые группы, в которых было проведено обследование с применением современных и адекватных методик.

Достоверность подтверждается приведенными результатами репрезентативной статистической обработки во всех изученных группах.

**Научная новизна исследования**, основанная на достоверных результатах, не вызывает сомнений и определяется следующим:

Впервые у больных ХГС естественного течения выявлены разнонаправленные изменения ферментативного спектра в клетках крови в зависимости от генотипа вируса: при 1 генотипе – достоверно низкая цитохимическая активность всех исследуемых ферментов, а при «не 1» генотипе - высокая. Впервые обнаружена взаимосвязь активности цитохимических ферментов с уровнем вирусной нагрузки у больных ХС только при 1 генотипе: при высокой – угнетение, а при низкой – напряжение. Автором впервые показано, что степень угнетения исследуемых ферментов фагоцитов крови у больных ХГС с 1 генотипом прямо пропорциональна
степени фиброза печени, а при «не 1» генотипе выявлена высокая их активность, независимо от стадии фиброза.

Таким образом, достоверность и новизна результатов представленной диссертационной работы не вызывает сомнения.

**Значение полученных результатов для теории и практики**


Полученные выводы, несомненно, важны для дальнейшего изучения клиники и патогенеза хронического гепатита C.

Для повседневной практики разработаны дополнительные критерии степени фиброза печени у больных ХГС естественного течения - рекомендуется исследовать в фагоцитах крови НАДФ и БЭ.

Дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором течения ХГС является сочетание резкого угнетения цитохимических ферментов фагоцитов крови у больных с 1 генотипом вируса, высокой вирусной нагрузкой и выраженным фиброзом печени, что требует, как можно более раннего, назначения противовирусной терапии.

Исходя из этого, полученные диссертантом результаты имеют высокую ценность, как для науки, так и для практической деятельности врачей-инфекционистов, гастроэнтерологов и терапевтов.

Оценивая значение результатов работы, можно сделать вывод о несомненной важности представленной диссертации.
кandidatским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 «Инфекционные болезни».

Официальный оппонент:
ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор

Макашова Вера Васильевна

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
111123 ул. Новогиреевская д. 3-а
Тел. 8495-672-11-58
e-mail: crie@pcr.ru