

**ОТЗЫВ  
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Сучковой Елены Владимировны, доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Падучевой Светланы Вячеславовны на тему «Клинико – диагностическое значение воспалительных и молекулярно – генетических показателей при циррозе печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

**Актуальность темы диссертации.** Актуальность выбранной темы определяется неуклонным ростом распространенности цирроза печени (ЦП) во всех странах мира, большим процентом хронизации гепатитов различного генеза и высоким уровнем смертности трудоспособного населения. Несмотря на то, что в последние десятилетия ведется активный поиск по профилактике вирусных гепатитов и лечению хронических заболеваний печени, доля пациентов в стадии декомпенсации ЦП достаточно высока. Следует отметить, что частым исходом ЦП различной этиологии является развитие гепатоцеллюлярной карциномы. При циррозе печени длительное повреждение ткани приводит к стойким нарушениям органа с формированием узлов регенерации и изменением сосудистой архитектоники. По современным представлениям в патогенезе ЦП рассматриваются нарушения функционирования иммунной системы и цитокиновый дисбаланс, усугубляющийся с увеличением продолжительности заболевания. Ряд исследований посвящены анализу частоты встречаемости полиморфизма генов, контролирующей активность цитокинов. Изучение их роли в

патогенезе ЦП позволит оценить значимость влияния генетических факторов на развитие заболевания.

В настоящее время важным представляется поиск возможностей диагностики и адекватной терапии ЦП на ранней стадии заболевания, клинические проявления которой скудные и неспецифические. На сегодняшний день нет четких критериев, дающих объективную оценку состояния пациента, так как известные к настоящему времени диагностические способы имеют ряд недостатков. Прямые маркеры фиброза не нашли широкого применения для диагностики ЦП. Предложенные панели тестов не во всех случаях позволяют исключить наличия фиброза и требуют дополнительного подтверждения анализа, а также ограничиваются применением из-за высокой стоимости исследования. Инструментальные методы исследования в диагностике ЦП позволяют выявить морфологические изменения органа, наличие жидкости в брюшной полости, диаметр вен портальной системы. Но на ранних стадиях диагностическая ценность методов визуализации низка, а на поздних стадиях их применение имеет ряд ограничений и может привести к осложнениям.

Вышеизложенным определяется актуальность и значимость темы диссертационного исследования по изучению влияния цитокинов, факторов роста и регенерации, а также генной вариабельности изучаемых показателей на выраженность клинических проявлений ЦП. Перспективным в настоящее время представляется создание комплекса лабораторных тестов, включающих в себя различные биомаркеры для оценки стадии и риска развития ЦП.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обоснованность и достоверность научных положений, сформулированных в диссертации С.В.Падучевой, обусловлены достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными методиками и статистическими

методами обработки. Все полученные данные обсуждены в контексте последних достижений отечественных и зарубежных исследователей. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют целям и задачам диссертационной работы.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Достоверность исследования подтверждается репрезентативной статистической выборкой и сопоставимостью сформированных групп. Представлен дизайн исследования. Сочетание используемых современных многомерных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики направлено на формирование внутренней целостности диссертационной работы и логично вписывается в процесс комплексной оценки факторов.

Полученные результаты обработаны в соответствии с поставленными задачами, с применением современных и адекватных методов статистики и проанализированы автором с использованием доказательной медицины. В работе использовались пакеты программ «Microsoft Excel», «Statistic 6» и «Stat-2000» (В.С. Шелудько, 2001).

Научная новизна диссертации очевидна. Получены новые данные о клинико-патогенетических и генетических особенностях при ЦП в зависимости от пола, этиологии и класса тяжести заболевания, их взаимосвязи с клиническими проявлениями. По данным исследования определены пороговые концентрации уровней цитокинов и факторов роста для дифференциации класса тяжести ЦП, что имеет большое значение в диагностическом процессе, создании плана обследования пациентов и влиянии на прогноз. Установлена диагностическая значимость маркера патологической регенерации альфа-фетопротейна для дифференциации декомпенсации ЦП. Убедительно продемонстрированы новые возможности расчетных индексов APRI и MELD для стратификации классов тяжести

поражения печени. Изучена роль полиморфизма генов ряда регуляторных молекул как факторов риска ЦП. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи полиморфизма генов с лабораторными показателями и классом тяжести ЦП вне зависимости от этиологического фактора.

Автором предложена гипотеза, согласно которой, независимо от этиологического фактора, клинические проявления и прогрессирование ЦП взаимосвязаны с рядом патогенетически значимых молекул, моделируется особенностями их генов и обуславливает возможность использования лабораторных показателей для оценки риска развития, прогрессирования и степени тяжести заболевания.

**Значимость для науки и практики полученных результатов.** Практическая значимость работы заключается в обосновании применения диагностического алгоритма при ЦП, позволяющего дифференцировать класс тяжести и риск развития заболевания.

Практически значимыми являются предложенные в работе диагностические критерии, включающие пороговые уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, ростовых факторов: васкулоэндотелиального фактора роста, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, сывороточной концентрации альфа-фетопротеина, расчетных индексов APRI и MELD, повышающих точность дифференциации классов ЦП, что необходимо для объективной оценки состояния тяжести пациентам с высоким риском неблагоприятного исхода. Полученные различия в анализе распространенности частоты вариантов однонуклеотидного полиморфизма генов ряда регуляторных молекул позволяют прогнозировать формирование ЦП. Отмечен полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа, имеющий ассоциацию с высоким риском развития алкогольного ЦП.

**Оценка содержания диссертации, её завершенности.** Диссертация оформлена по традиционному стилю и состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований,

заклучения, практических рекомендаций и списка литературы. Цитируемая литература содержит 122 источника, из них 60 отечественных и 62 зарубежных авторов. Диссертационная работа проиллюстрирована 28 таблицами и 28 рисунками.

В обзоре литературы представлены современные данные о роли воспаления в патогенезе ЦП, выделены особенности проявлений клинических синдромов, освещены последние достижения в молекулярно - генетических исследованиях и методах диагностики. Даны клинические параметры функциональных классов тяжести заболевания. Автором большое внимание уделено осложнениям ЦП. Сделан акцент на главный диагностический критерий ЦП – портальная гипертензия с формированием стойкого асцита. В обзоре выделена роль воспалительной реакции для поддержания гомеостаза всего организма, значение клеточных элементов на молекулярном уровне и изменения иммунной системы. Автором представлены последние данные зарубежных и отечественных исследователей о факторах, влияющих на развитии и прогрессирование ЦП.

Раздел методы исследования и объем наблюдений содержит подробную клиническую характеристику включенных в исследования больных. Представлен дизайн исследования. Согласно целям научного исследования, четко сформулированы критерий включения и исключения больных. Подробно описаны примененные клинические, лабораторные и инструментальные методы диагностики и приемы статистической обработки материала.

Полученные результаты собственных исследований изложены последовательно, научные положения логичны, выводы соответствуют задачам диссертации. Имеются резюме к каждой главе диссертации. Автором убедительно доказывается сопоставимость клинических проявлений с лабораторными критериями ЦП, обосновываются пороговые значения показателей. Анализируются значения провоспалительных цитокинов в зависимости пола, этиологии и класса тяжести ЦП. Несомненной заслугой

диссертанта явился анализ молекулярно-генетического исследования в популяции больных ЦП и здоровых лиц Пермского края.

На основе полученных данных сформулирован диагностический алгоритм для дифференциальной диагностики и оценки риска развития ЦП. Даны практические рекомендации по применению диагностического алгоритма на основании собственных примеров.

Заключение представляет собой резюме проведенного исследования, в котором автор анализирует собственные результаты, сопоставляя их с данными современной научной литературы. Выводы соответствуют поставленным задачам, отражают новизну исследования. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к оформлению диссертации.

Выводы работы опубликованы в 12 печатных изданиях, в том числе 7 из них в журналах, рекомендуемых ВАК. Получен патент на изобретение «Способ диагностики степени тяжести цирроза печени смешанной этиологии» №2632101 от 02.10.2017 г. по заявке №2016117613 от 04.05.16 г. Бюллетень №28. Материалы работы доложены на конгрессах российского уровня, на межрегиональных конференциях.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости. В нем представлены основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. В диссертации и автореферате есть ряд стилистических неточностей. Однако данные замечания непринципиальны, они не влияют на положительную оценку данной диссертационной работы.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Согласно проведенному Вами обследованию у 39% пациентов с циррозом печени определен класс С тяжести заболевания. Наблюдались ли у

них такие осложнения, как спонтанный бактериальный перитонит, мочевые инфекции, пневмонии? Имели ли эти пациенты отличия по лабораторным показателям?

2. Как Вы исключали у пациентов с циррозом печени наличие неалкогольной жировой болезни печени, учитывая высокую распространенность этого заболевания в Российской Федерации? Были ли среди Ваших пациентов те, кто имел повышенную массу тела?

Представленные вопросы не умаляют ценности диссертации, а лишь подчеркивают интерес к ней.

#### **Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертация Падучевой Светланы Вячеславовны на тему: «Клинико–диагностическое значение воспалительных и молекулярно–генетических показателей при циррозе печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Алевтины Павловны Щёкотовой и доктора медицинских наук, профессора Ирины Анатольевны Булатовой является законченной научно – квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и решающей актуальную задачу внутренних болезней – на основе маркеров воспаления и расчетных индексов улучшена программа диагностики цирроза печени. Разработан алгоритм для лабораторного обследования пациентов с циррозом печени различного генеза, позволяющий оценить класс тяжести заболевания и генетический риск развития цирроза. Диссертация по своей актуальности решаемой научной задачи, объему материала, новизне, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Падучева Светлана Вячеславовна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни),  
доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней  
с курсом сестринского дела Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ИГМА  
Минздрава России)

Сучкова Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Е.В. Сучковой заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ИГМА  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Лукина С.А.

«25» октябрь 2019 г.

Контактные данные:

426034, г. Ижевск, Удмуртская республика, ул. Коммунаров, д.281

Тел. раб. 52-62-01

Сайт: <http://www.igma.ru>