

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сайфутдинова Рафика Галимзяновича о научной и практической значимости диссертационной работы Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клиничко – лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность работы. Актуальность исследования определяется неуклонным ростом хронических заболеваний печени, которые входят в первую пятерку причин смертности. Установлено, что морфологической основой и универсальным механизмом развития и прогрессирования данной группы заболеваний является фиброз печени. Именно выраженность фибропроцесса определяет тяжесть заболеваний, степень нарушения функций печени и прогноз заболевания. От стадии фиброза зависит выбор стратегии лечения как хронических гепатитов, так и циррозов печени. Однако большинство существующих панелей и формул для диагностики фиброза печени запатентованы, сложны и поэтому мало используются в практическом здравоохранении. Поэтому изучение вопроса о значимости, возможностях оценки выраженности и темпов прогрессирования данного патологического процесса и дифференцированный подход к лечению с учетом этих сведений при хронических заболеваниях печени как вирусного, так и алкогольного генеза является весьма современным, актуальным и перспективным направлением.

Немаловажное значение представляет выявление генов риска прогрессирования поражения печени, которые позволят прогнозировать генетическую предрасположенность, риск прогрессирования фиброза, а также индивидуализировать терапию.

В связи с этим диссертационная работа И.А.Булатовой является актуальным научным исследованием, важным не только в теоретическом плане, но и продиктованным задачами практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов диссертационного исследования определяется большим количеством фактического материала (170 больных хроническими заболеваниями печени и 100 практически здоровых лиц) и применением комплекса современных и доступных в клинической практике лабораторных тестов и инструментальных методов. Для комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с фиброзом печени автором был разработан диагностический алгоритм, позволяющий оценить выраженность и динамику развития фиброза, риск его прогрессирования и развития цирроза печени, а также антифибротическую эффективность этиотропной терапии. Из инструментальных методов для обследования больных в работе использовались ультразвуковая эластография и биопсия печени.

Диссертация включает в себя все требуемые разделы. Дизайн, цель работы и задачи исследования сформулированы грамотно, логично и последовательно. Работа рационально проиллюстрирована 16 рисунками и 32 таблицами. Методики статистического анализа, использованные автором, подобраны в полном соответствии с протоколом и задачами исследования. Автор использовал современные методы статистической обработки результатов с применением математического и ROC-анализа. Работа рационально проиллюстрирована 53 рисунками, 52 таблицами и 5 клиническими примерами.

Научные положения, выносимые автором на защиту, основаны на результатах проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам исследовательской работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. В комплексе с помощью современных лабораторных неинвазивных методик изучены патогенетически значимые факторы развития и прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени вирусного и невирусного генеза.

На основании комплексного обследования больных хроническими заболеваниями печени вирусной и алкогольной этиологии автор выявила основные показатели, отражающие процессы активации перекисного окисления липидов, истощения механизмов антиоксидантной защиты, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, нарушения обмена железа, усиления процессов регенерации и неоангиогенеза в печени, которые маркируют выраженность фиброза и его прогрессирование.

Впервые установлено, что лабораторные прямые и непрямые маркеры фиброза имеют высокую диагностическую значимость для дифференциации стадий фиброза печени и, предикторную ценность прогнозирования скорости его развития и риска развития цирроза печени.

Впервые установлено, что носительство аллеля С гена васкулоэндотелиального фактора роста в виде гомозиготы СС является фактором риска хронизации гепатита С.

Впервые выявлены аллели риска генов каталазы, глутатион-пероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста, ассоциированные с прогрессирующим типом течения хронического гепатита С.

Проведена оценка возможности обратного развития фиброза, как мишени для терапевтического воздействия при хроническом гепатите. Выявлено, что терапия интерферонами короткого и пролонгированного действия сопровождается уменьшением выраженности фиброза за счет снижения холестаза, воспаления, процессов сосудистой перестройки и пероксидации липидов при нормализации механизмов антиоксидантной защиты, что приводит к снижению скорости его развития. А ряд маркеров

фиброза могут отражать динамику фиброза под влиянием интерферонотерапии.

Практическая значимость диссертационной работы. Автор разработал модель диагностического лабораторного алгоритма для комплексного обследования пациентов с фиброзом печени разной этиологии.

Для дифференцированной диагностики стадий фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом автор разработал математическую модель с расчетом индекса фиброза.

Автор определил предикторную ценность неинвазивных лабораторных маркеров для прогнозирования скорости развития фиброза и выявления риска развития цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита.

Для оценки риска хронизации гепатита С автор предложил определять полиморфизм гена васкулоэндотелиального фактора роста, а для оценки риска прогрессирования поражения печени у лиц с данной патологией доказал необходимость определения полиморфизмов генов каталазы, глутатион-пероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста.

Автор установил, что в качестве дополнительных критериев оценки антифибротического эффекта этиотропной терапии фиброза можно определять ряд патогенетически значимых показателей в динамике.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность, публикации автора в научной печати. Диссертация написана хорошим литературным языком, включает введение, обзор литературы, характеристику обследованных пациентов и методов диагностики, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Диссертация оформлена в соответствии с «Положением порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. Работа содержит таблицы, рисунки и диаграммы, отражающие основные результаты исследования. Библиографический список представлен 368 источниками, из которых 128 отечественных и 240 иностранных авторов.

Объем фактического материала представлен 170 больными хроническими заболеваниями печени (150 пациентов с хроническим гепатитом и 20 лиц с циррозом печени в исходе алкогольного гепатита), 50 человек в динамике терапии и 100 практически здоровых лиц.

Материалы диссертации исследования изложены в 34 печатных работах, из них 18 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 1 монография. Автором также опубликовано 2 методических рекомендации и получено 2 приоритетные справки на изобретение. Автореферат отражает основные положения и результаты диссертации.

Замечания по диссертационной работе и содержанию автореферата:

1. Табл. № 7 Автореферата не указано в чем выражены данные ($M \pm m$ или $M \pm \delta$).
2. В диссертации в нескольких местах встречаются опечатки и стилистические неточности.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему две приоритетные справки на изобретение имеют одно и то же название, но разные даты?
2. Почему альфа-фетопроtein включен в маркер фиброза печени?
3. Получали ли Ваши пациенты помимо этиотропной терапии интерферонами еще какие-либо препараты?
4. Оценивались ли Вами отдаленные результаты лечения?

Заключение

Диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико – лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполненная при научном консультировании профессора, заведующего кафедры внутренних болезней

и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России, доктора медицинских наук Щёктова Владимира Валерьевича и доцента, заведующего кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России, доктора медицинских наук Щёкотовой Алевтины Павловны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы внутренних болезней - клиническая, диагностическая и прогностическая значимость лабораторных тестов для оценки стадийности и темпов прогрессирования фиброза, риска развития цирроза и мониторинга терапии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. По актуальности, цели научного исследования, научной новизне полученных результатов и основанных на них выводов, а также степени практической значимости, диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к докторским диссертациям (пункт 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 –внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой терапии
ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России,
д.м.н., профессор



Сайфутдин Р.Г.Сайфутдинов

19.05.2016

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
<https://www.kgma>

420012 г. Казань ул. Муштары, д. 11

Тел/факс: 8 (843) 267-61-51, 238-54-13. e-mail: ksma@mi.ru