

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, Павлова Александра Игоревича, начальника центра гастроэнтерологии и гепатологии федерального государственного бюджетного учреждения «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Министерства обороны 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

В последние десятилетия несмотря на проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение хронических заболеваний печени, процент заболевших циррозом печени (ЦП) не уменьшается. Известно, что длительное злоупотребление алкоголем и хронические вирусные гепатиты являются наиболее частыми причинами заболевания и имеют высокую распространенность. В России пьянство и алкоголизм приобретают характер национального бедствия, количество страдающих от алкоголизма составляет около 5% населения.

Высокие компенсаторные возможности организма позволяют длительно накапливаться морфологическим и физиологическим изменениям без видимых клинических проявлений и бывает затруднительно оценить степень повреждения печени при построении диагноза, прогноза, выборе лечебной тактики пациента.

С учетом сложного патогенеза ЦП, имеющего в основе цирроз-ассоциированную иммунную дисфункцию, актуален поиск биомаркеров, отвечающих за регуляцию и прогрессирование иммунного воспалительного от-

вета. В настоящее время недостаточно изучено влияние цитокинов на активацию патологического процесса в печени при развитии цирроза и портальной гипертензии. Образование и высвобождение высокоактивных молекул жестко регулируется генетическими механизмами, которые до настоящего времени исследованы недостаточно. Уточнение роли генетических мутаций в популяции пациентов с ЦП поможет выявить лиц, предрасположенных к данному заболеванию.

Существующие на сегодняшний день методы диагностики ЦП основаны на проведении клинических, лабораторных и инструментальных исследований. С целью определения выраженности фиброза показали хорошие результаты с высокой диагностической точностью запатентованные панели ФиброТест, Фиброметр, Актитест, Гепаскоп, предложенные зарубежными производителями, но тесты требуют дополнительного подтверждения анализа и высокую себестоимость. Методы визуальной диагностики, позволяющие выявить признаки выраженного фиброза, не обладают высокой гарантией выявляемости на ранних стадиях заболевания. К более надежным инструментальным методам диагностики ЦП можно отнести эластографию печени. Метод показал очень хорошие результаты для определения степени выраженности фиброза, но при интерпретации результатов необходимо учитывать, что воспаление, холестаз, застойные явления в печени, употребление алкоголя влияют на плотность ткани печени независимо от стадии фиброза и завышают результаты.

Несмотря на применение различных шкал и индексов для дифференциации ЦП, проблему нельзя считать до конца решенной, так как проводится постоянная модернизация моделей для оценки прогнозирования течения заболевания и оценки выживаемости пациентов.

Таким образом, тема диссертации актуальна и обладает научно – практической значимостью, целью которой было оценить влияние патогенетически значимых молекул и генных различий на выраженность клинических

проявлений в зависимости от этиологии и класса тяжести ЦП, на основе полученных результатов оптимизировать диагностический алгоритм для дифференциации класса тяжести и формирования риска ЦП.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлены достаточным объемом рандомизированной выборки, применением современных и статистических методов обработки материала, тщательностью качественного и количественного анализа. Научные положения, выводы, практические рекомендации аргументированы и корректны, соответствуют целям и задачам исследования. С помощью современных методов статистики просчитаны диагностическая значимость тестов и установлена их экономическая обоснованность.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность и научная новизна полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным наглядным материалом. Представлен дизайн исследования, где отражены все этапы проведенной диссертационной работы для достижения поставленной цели.

В диссертационной работе были использованы современные методологические подходы и получены новые данные о наиболее прогностически значимых показателях, способных с хорошей прогностической оценкой дифференцировать класс тяжести ЦП, без применения радикальных мер (биопсии печени). Разработана модель диагностического лабораторного алгоритма для комплексного обследования пациентов с ЦП алкогольного, вирусного и смешанного генеза, позволяющего оценить выраженность воспалительного синдрома, класс тяжести и генетический риска развития цирроза. По данным исследования установлены динамические изменения цитокинов в зависимости от прогрессирования заболевания и определены их пороговые концентрации для дифференциации класса тяжести ЦП независимо от этиологического фактора. Автором установлена диагностическая значимость маркера патоло-

гической регенерации АФП для дифференциации декомпенсации ЦП. Установлены новые возможности расчетных индексов APRI и MELD для стратификации классов тяжести поражения печени. Обозначен региональный вариант генетического полиморфизма генов регуляторных молекул цитокинов *VEGFA (G-634C)*, *IL -6 (C174G)* и *TNF (G4682A)*, участвующих в развитии ЦП. Получены результаты, свидетельствующие о взаимосвязи полиморфизма генов с лабораторными тестами и классом тяжести заболевания и не зависят от этиологического фактора.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая значимость работы заключается в обосновании применения улучшенной модели диагностического алгоритма ЦП класса тяжести и риска развития ЦП.

Практически значимыми являются предложенные автором для дифференциации класса тяжести ЦП пороговые уровни сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и ростовых факторов VEGF и G-CSF, уровня АФП и расчетных индексов APRI и MELD, позволяющих оптимизировать предложенный алгоритм с добавлением воспалительного компонента.

Автором представлено влияние генетических мутаций на формирование ЦП. Фиксированные точечные мутации полиморфизма генов регуляторных молекул *VEGFA (G-634C)*, *IL -6 (C174G)* и *TNF (G4682A)* позволяют прогнозировать риск развития ЦП, а полиморфизм *TNF (G4682A)* имеет ассоциацию с высоким риском развития алкогольного ЦП, что конечно является современным направлением в медицине.

Приведены клинические примеры, подтверждающие воспроизводимость предлагаемых автором тестов оценки класса тяжести ЦП. Практические результаты, полученные в диссертации, доложены на научных конференциях и используются в лечебно-профилактических учреждениях Пермского края.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 7 из них в журналах, рекомендуемых ВАК. Они полностью отражают основные результаты. Автором 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.

Диссертация оформлена по традиционному стилю, изложена на 146 страницах печатного текста, проиллюстрирована таблицами, рисунками, диаграммами. Цитируемая литература содержит 122 источника, из них 60 отечественных и 62 зарубежных.

В обзоре литературы представлен подробный анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертации. Приведены данные о состоянии заболеваемости ЦП в Российской Федерации и в других странах мира. Даны определения клинических синдромов, характерные для пациентов ЦП. В обзоре описаны современные патогенетические механизмы развития ЦП, особенно уделено большое внимание маркерам цитокиновой регуляции воспалительной, эндотелиальной, колониестимулирующей дисфункции. Автором описаны наиболее частые осложнения заболевания, приводящие к неблагоприятному исходу ЦП. Несколько разделов посвящено методам диагностики ЦП: лабораторным, инструментальным, молекулярно-генетическим исследованиям и расчетным индексам. Сделан акцент на последние достижения в области генетических исследований ЦП.

Раздел методы исследования и объем наблюдений содержит подробную клиническую характеристику включенных в исследование больных. Для выявления алкогольной зависимости применен вопросник CAGE и оценивали адекватность поведения. Описаны критерий для оценки печеночной энцефалопатии.

Подробно описаны лабораторные методы исследования, используемые в работе, обоснованность их применения для решения задач исследования. Автор провел современную статистическую обработку массива данных с использованием непараметрические методов статистики, ROC – анализа.

Результаты собственных исследований доложены в 3-х главах печатного текста. Автор сравнила клинико-anamнестические показатели в группах вирусного, алкогольного и смешанного ЦП. Выделила кардинальные синдромы и сопоставила их с лабораторными тестами.

Анализируя полученные уровни сывороточных концентраций исследуемых тестов, выделены статистически значимые показатели, включая диагностическую значимость тестов.

Был проанализирован однонуклеотидный полиморфизм генов и определены различия встречаемости мутации в группах здоровых лиц и пациентов ЦП, проживающих в Пермском крае.

На основе полученных данных улучшен диагностический подход в оценке класса тяжести ЦП. Определен генетический полиморфизм, ассоциируемый с циррозом.

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.

Автореферат соответствует тексту диссертации, представляет краткое ее содержание и отражает суть работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы диссертационной работы могут применяться в практической деятельности врачей-терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики, а также использоваться при обучении студентов, ординаторов и врачей в медицинских ВУЗах.

Замечания по работе

Работа хорошо оформлена, отдельные стилистические погрешности не умаляют достоинств диссертационного исследования. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как Вы полагаете, почему нет различий в показателях цитокинов, факторов роста и регенерации при различной этиологии ЦП?
2. Чем можно объяснить корреляции провоспалительных цитокинов с рядом клинических симптомов заболевания?
3. Какой лабораторный тест, из исследованных, Вами является наиболее оптимальным и доступным для оценки класса тяжести ЦП?

Заключения по работе

Диссертационная работа 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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи комплексной диагностики цирроза печени вирусной, алкогольной и смешанной этиологии, клинико-лабораторной оценки класса тяжести цирроза для своевременного выбора тактики ведения пациентов. На основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение актуальной научной задачи в области внутренних болезней.

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 14.06.2004 № 296.

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

Официальный оппонент

Начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии

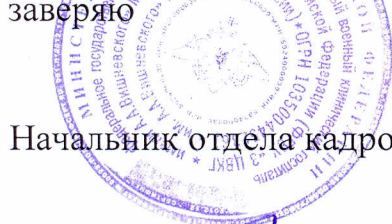
ФГБУ «3ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России,

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, доцент

Павлов Александр Игоревич

Подпись доктора медицинских наук, доцента А.И. Павлова
заверяю



Начальник отдела кадров

С.С. Пономаренко

03» октября 2019 г.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации

Адрес:

143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, д.1

ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России,

Телефон рабочий: +7 (499) 645-52-34

Сайт госпиталя: www.3hospital.ru

Эл. почта 3hospital@mil.ru