

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Устиновой Ольги Юрьевны о научной и практической значимости диссертационной работы Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико – 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 имени ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Актуальность работы**

Изучение патогенеза, совершенствование диагностики и повышение эффективности терапии хронических заболеваний печени представляют собой наиболее актуальные проблемы современной гепатологии. Основной путь прогрессирования хронических заболеваний печени вирусной и невирусной этиологии - развитие последовательных стадий фиброза с формированием в конечном итоге цирроза и рака печени, что во многом предопределяет неудовлетворительный жизненный прогноз и короткие сроки выживаемости данной категории больных. Прогноз заболевания определяется не только степенью выраженности фиброза печени, но и темпами его развития. Важным этапом диагностики тяжести хронических процессов в печени является оценка стадии фиброза. Считаемая «золотым стандартом» пункционная биопсия печени инвазивна, болезненна и сопряжена с риском осложнений, поэтому выполняется лишь у ограниченного числа пациентов. В связи с этим, разработка общедоступных, безопасных и неинвазивных методов оценки выраженности и темпов развития фиброза в печени, прогнозирования риска развития цирроза является актуальной задачей.

В последние десятилетия важнейшей стратегией современной медицины является разработка персонифицированного подхода к терапии, ранее прогнозирование клинико-лабораторного ответа на терапию, в том числе с учетом наследственных факторов организма больного. Учитывая это, а также многофакторность процесса фиброгенеза в печени, представляет особый интерес изучение особенностей генотипа организма больных, в частности, частоты распространения однонуклеотидных полиморфизмов генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе и прогрессировании процесса фиброза. Выполненный автором анализ полиморфизма ряда таких генов позволяет глубже понять патогенетические механизмы заболевания, а также прогнозировать эффективность проводимой терапии и разрабатывать схемы персонифицированного подхода к лечению.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа имеет продуманный дизайн, грамотно сформулированные цель и задачи. Объем исследованных и проанализированных данных большой (170 больных хроническими заболеваниями печени, 50 пациентов в динамике терапии и 100 практически здоровых лиц), выбор методов диагностики очень рационален и научно обоснован. Автор использовал специально подобранный комплекс лабораторных тестов, включая генетические, рассчитал их диагностическую и прогностическую значимость, чувствительность и специфичность. Научные положения основаны на полученных результатах исследовательской работы, обработанных высокоточными и современными методами математического анализа. Выводы и практические рекомендации четко аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам.

## Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором в комплексе изучены патогенетически значимые прямые и непрямые лабораторные маркеры, характеризующие механизмы развития и прогрессирования фиброза при хроническом вирусном гепатите и циррозе печени в исходе алкогольного гепатита, выделены наиболее значимые из них для характеристики стадийности фиброза, прогнозирования скорости его развития и риска перехода в цирроз.

Установлено, что в развитии и прогрессировании фиброза печени определяющую роль играют активация процессов перекисного окисления липидов, истощение механизмов антиоксидантной защиты, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, нарушение обмена железа, усиление механизмов патологической регенерации и неоангиогенеза в печени, которые отражают степень повреждения ткани печени, маркируют выраженность фиброза и определяют его исход в цирроз.

Автор предложил использовать лабораторные модули для стратификации стадий фиброза на основании пороговых значений гиалуроновой кислоты и индекса фиброза. Установлено, что для стратификации стадий фиброза печени диагностическую ценность имеют уровень альбумина, фактор некроза опухоли-альфа и количество тромбоцитов, которые автор включила в математическую формулу, разработанную ей с применением метода множественной регрессии.

Впервые показано, что для прогнозирования высокой скорости развития фиброза печени хорошей предикторной ценностью обладают уровень гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротейн и концентрация глюкозы.

Впервые установлено, что полиморфизм генов каталазы, глутатион-пероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста являются факторами, определяющими прогрессирование фиброза, а носительство аллеля С гена

васкулоэндотелиального фактора роста повышает риск хронизации гепатита С.

Проведена оценка возможности обратного развития фиброза с учетом динамики лабораторных маркеров на фоне специфической терапии.

Результаты собственных исследований позволили автору предложить новые подходы к прогнозированию развития фиброза печени, новые методы оценки тяжести и темпа его прогрессирования, а также установить лабораторные маркеры, значимые для оценки риска развития цирроза печени.

### **Практическая значимость диссертационной работы**

Автором для комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с фиброзом печени разработан диагностический алгоритм, позволяющий оценить выраженность и динамику фиброза, прогнозировать риск развития цирроза печени и антифибротическую эффективность интерферонотерапии.

Для стратификации стадий фиброза печени определена диагностическая ценность непрямых лабораторных маркеров (альбумин, фактор некроза опухоли-альфа и количество тромбоцитов), включенных автором в математическую формулу.

Определены неинвазивные лабораторные маркеры, которые следует использовать для прогнозирования скорости развития фиброза, определения риска развития цирроза печени и рассчитана их прогностическая значимость.

Автором также показано, что определение однонуклеотидных полиморфизмов генов каталазы, глутатион-пероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста у больных хроническим гепатитом С может являться важным дополнительным фактором для оценки риска ускоренного прогрессирования фибротического процесса с ранним исходом в цирроз печени.

Практическая значимость работы подтверждена методическими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Пермского края и актами внедрения в лечебно-диагностический процесс медицинских учреждений г. Перми, г. Москвы.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности, публикации автора в научной печати**

Диссертация оформлена в соответствии с «Положением порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. Диссертация написана по традиционной схеме литературным языком, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 5 глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающей 368 источников, из которых 128 отечественных и 240 иностранных авторов. Диссертационная работа содержит большое количество фактического материала, представленного в форме рисунков и в виде табличного материала.

Материал диссертационной работы изложен в соответствии с целью и задачами; выводы и практические рекомендации обоснованы и исходят из полученных результатов, что позволяет считать диссертацию завершенной.

По материалам диссертации опубликовано 34 печатных работах, из них 18 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 1 монография. В автореферате изложены основные положения и результаты диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы и автореферату нет. Тем не менее в ходе ознакомления с работой возникли следующие **вопросы**:

1. В каких случаях возникает необходимость применения нескольких методов, например комбинации биопсии и неинвазивных методик, или использования инструментальных методов совместно с лабораторными маркерами?

2. Применяли ли Вы разработанную формулу с расчетом индекса фиброза и пороговые значения лабораторных маркеров на практике?
3. Чем объясняется именно такой набор генов, полиморфизмы которых Вы исследуете в работе?
4. Полиморфизмы каких генов исследованы и установлены значимые для хронических гепатитов Вами впервые, а какие используются в практическом здравоохранении?

### **Заключение**

Диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клиничко – 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 кафедрой 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 кафедрой 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 - комплексного исследования механизмов развития, выраженности и скорости прогрессирования фиброза, определения риска развития цирроза, оценка эффективности терапии и разработка диагностических алгоритмов у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, включая методы инструментальной, лабораторной, в том числе и генетической оценки.

По актуальности решаемой научной проблемы, объему представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне и практической значимости полученных результатов 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:**

заместитель директора по клинической работе  
ФБУН «Федеральный научный центр  
медико-профилактических технологий  
управления рисками здоровью населения»  
доктор медицинских наук, профессор **Устинова Ольга Юрьевна**

*03.10.2016г.*

Подпись О.Ю. Устиновой заверяю:

*Специально по кадровым вопросам*   *С.А. Кошенина*

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий  
управления рисками здоровью населения»; <https://www.fcrisk.ru>  
614045, г. Пермь, ул.Монастырская, 82  
Телефон, факс: 8(342)237-25-34  
e-mail: root@fcrisk.ru