

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Буеверова Алексея Олеговича 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 диссертационной работы

Основной путь прогрессирования хронических заболеваний печени, приводящий к ее повреждению – это процесс активации фиброгенеза. Сегодня широко изучаются возможности неинвазивной оценки и мониторинга фиброза печени. Разработано много неинвазивных лабораторных тестов и панелей для определения выраженности фиброза, которые уменьшили потребность в биопсии у 50-70% пациентов с поражением печени. Однако, в большинстве случаев отмечается их невысокая диагностическая эффективность в отношении выявления ранних стадий фиброза, в некоторых случаях сочетающаяся с высокой стоимостью. Проведение дополнительных исследований в этой области позволит разработать новые, возможно, более эффективные, и, что немаловажно, общедоступные тесты диагностики фиброза печени.

Следует отметить, что стадия и прогноз заболевания определяется не только степенью выраженности фиброза, но и скоростью процессов фиброобразования. В связи с этим, комплексное изучение механизмов и темпов прогрессирования фиброза при заболеваниях печени различной этиологии является весьма актуальной задачей.

В последние годы возрос интерес исследователей к поиску «генов-кандидатов», однонуклеотидные замены в локусах которых могут приводить к изменениям в структуре белка и оказывать влияние на скорость фиброобразования в печени и эффективность терапии. Выявление генов риска, ассоциированных с прогрессирующим типом течения заболеваний печени позволит прогнозировать высокий риск прогрессии фиброза и индивидуализировать терапию.

В связи с этим, диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны представляет собой актуальное научное исследование, характеризующееся высокой теоретической и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа имеет грамотный дизайн, продуманные цель и задачи исследования, большой объем наблюдений и группы сравнения. Автором использован комплекс современных лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования, адекватных цели и задачам работы, обоснованно и рационально применены методы статистической обработки материала с определением диагностической чувствительности и специфичности тестов и построением математических моделей. Параметры обработки цифровых данных исчерпывающе приведены в таблицах и рисунках, дающих наглядное представление об объеме проведенной работы.

Научные положения, выводы и практические рекомендации четко аргументированы, логично вытекают из содержания работы и соответствуют заявленной автором цели и задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения, что подтверждается большим объемом наблюдений и применением в работе специально разработанного комплекса современных лабораторных, в том числе и генетических тестов.

Научная новизна исследования определяется сформулированной концепцией влияния целого ряда патогенетических факторов, генетических механизмов и скорости развития фиброза на прогрессирование хронических заболеваний печени вирусного и алкогольного генеза, а также изучением возможностей с помощью предложенного комплекс лабораторных диагностических тестов оценки выраженности, темпов и генетического риска прогрессирования фиброза печени, прогнозирование риска развития фиброза и эффективности интерферонотерапии.

Автором в комплексе проанализированы и сопоставлены особенности лабораторных маркеров, отражающих основные механизмы фиброгенеза при хронических заболеваниях печени, и выделены наиболее значимые для характеристики стадийности фиброза и перехода его в цирроз.

Впервые разработан с применением метода множественной регрессии математический модуль для оценки стадии фиброза, построенный на основе не прямых лабораторных маркеров фиброза при хроническом гепатите.

Доказано, что прогрессирование фиброза связано с активацией процессов неоангиогенеза, сосудистого ремоделирования, нарастанием уровня ферритина, обменными нарушениями и истощением механизмов антиоксидантной защиты.

Выявлено, что для прогнозирования скорости развития фиброза печени хорошей предикторной ценностью обладают уровень гиалуроновой кислоты, альфа-фетопроtein и концентрация глюкозы.

Доказана высокая предикторная ценность маркеров фиброза и воспаления для прогнозирования риска цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита.

Впервые установлено, что полиморфизмы генов каталазы, глутатион-пероксидазы, интерлейкина-28В и васкулоэндотелиального фактора роста определяют индивидуальные особенности поражения печени и риск прогрессирования фиброза.

Доказана способность ряда лабораторных маркеров фиброза отражать обратное развитие фиброза печени при эффективном этиотропном лечении.

Практическая значимость диссертационной работы

Работа Булатовой Ирины Анатольевны имеет высокую практическую значимость и степень внедрения. Для комплексного обследования пациентов с хроническими заболеваниями печени разработана модель диагностического лабораторного алгоритма, позволяющего оценить выраженность, темпы и генетический риск прогрессирования фиброза, прогнозировать развитие цирроза и оценить антифибротическую эффективность этиотропной терапии.

Для дифференциации стадий фиброза печени у больных хроническим гепатитом автором представлена математическая формула, основанная на комбинации непрямых общедоступных маркеров фиброза, имеющая высокие диагностические характеристики. Прогнозирование скорости развития фиброза при хроническом гепатите определяется увеличением уровней гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротейна и уменьшением концентрации глюкозы.

Определены лабораторные маркеры, которые могут прогнозировать скорость прогрессирования фиброза и риск развития цирроза печени.

В качестве критериев оценки антифибротического эффекта этиотропной терапии фиброза можно мониторировать ряд лабораторных показателей, отсутствие положительной динамики которых предполагает возможность прогрессирования процесса, а положительная динамика свидетельствует об обратном развитии фиброза.

Личный вклад автора заключался в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования, в генерации идеи, формировании цели, задач исследования и программы клинико-лабораторно-инструментальных исследований.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и публикаций 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 в классическом стиле, состоит из семи глав и включает введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов, 5 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

В обзоре литературы автор критически подходит к вопросу нерешенных задач по изучаемой теме, что в последующем является основной базой для проведения собственного исследования. По каждому параграфу и главе представлены промежуточные резюме. Работа содержит таблицы, диаграммы, рисунки и клинические примеры, отражающие основные положения и результаты исследования.

В обсуждении автором представлено сравнение полученных результатов с имеющимися литературными данными, что позволяет говорить об аргументации выводов, которые отражают содержание диссертационной работы. Библиографический список представлен 368 источниками, из которых 128 отечественных и 240 иностранных авторов.

Материал диссертации изложен последовательно, в соответствии с поставленной целью и задачами. Решение всех последовательных задач, аргументированность и обоснованность выводов работы, вытекающих из полученных данных, позволяют считать диссертацию завершенной.

Основное содержание диссертации опубликовано в научной печати в достаточном объеме. По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы, из них 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. В автореферате в целом отражены основные положения и результаты диссертации. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком.

В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, что не умаляет большой научной и практической значимости представленной работы. Следует отметить, что рекомендация исследования полиморфизма гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA (G-634C) для оценки риска хронизации гепатита С вряд ли найдет широкое применение в практическом здравоохранении. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и оформлению автореферата нет.

Вопрос диссертанту. В группе больных хроническим гепатитом С одна подгруппа получала лечение стандартным интерфероном альфа, другая – пегилированным интерфероном альфа (в комбинации с рибавирином). По какому принципу осуществлялся выбор схемы противовирусной терапии?

Заключение

Диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинко-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 Щёктовой Алевтины Павловны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей важное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней – комплексной клинко-лабораторной оценки механизмов развития и темпов

прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени, определение генетических рисков поражения печени и мониторинг терапии. По актуальности научной проблемы, большому объему материала, грамотному методическому подходу, новизне и практической значимости полученных данных 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:

Профессор кафедры медико-социальной экспертизы,
неотложной и поликлинической терапии
Института профессионального образования
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук

Буеверов Алексей Олегович

Подпись А.О. Буеверова заверяю:



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://www.mma.ru>
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел/факс: 8 (499) 248-05-53 e-mail: rektorat@mma.ru