

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор КГМА – филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России
член – корр. РАН, д.м.н., профессор

Р.Ш. Хасанов

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно – практической значимости диссертации Падучевой Светланы Вячеславовны на тему: «Клинико-диагностическое значение воспалительных и молекулярно-генетических показателей при циррозе печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Диссертация Падучевой С.В. посвящена изучению особенностей патогенеза цирроза печени (ЦП) и оценке диагностического и прогностического значения воспалительных и молекулярно-генетических показателей у больных с данной патологией. Проблема цирроза печени как терминальной стадии хронических диффузных заболеваний печени различного генеза является крайне сложной задачей диагностики и лечения во всем мире. Широкая распространенность, высокий риск хронизации вирусных гепатитов и алкоголизация населения, поздняя диагностика, неэффективность методов лечения и профилактики, риск развития осложнений, приводящие в финале к фатальным осложнениям, обуславливают значимость диагностических маркеров для выявления риска прогрессирования хронического поражения печени, стратификации степени тяжести цирроза печени. Частым исходом цирроза печени различной этиологии является гепатоцеллюлярная карцинома, характеризующаяся высоким риском смертельного исхода.

В настоящее время большинство опубликованных работ посвящено изучению хронических вирусных гепатитов, стеатогепатита различного генеза, но публикаций по изучению патогенеза цирроза печени недостаточно. Несмотря на общее мнение о роли цитокинов в патогенезе цирроза печени, опубликованные результаты носят противоречивый характер, недостаточно изучено прогностическое значение воспалительных показателей и возможности оценки провоспалительных цитокинов для диагностики и дифференциации стадий ЦП, практически нет данных о роли генетических полиморфизмов патогенетически значимых молекул, в том числе цитокинов для оценки риска прогрессирования заболевания. Изучение новых возможностей лабораторных тестов и индексов, создание диагностического алгоритма, позволяющего адекватно оценить состояние больного и спрогнозировать риск прогрессирования заболевания, что важно для тактики лечения.

Методы визуализации, такие как эластометрия, УЗИ имеют ряд ограничений, а также необходимость дорогостоящего оборудования и высококвалифицированных кадров. Уточнение диагностических возможностей лабораторных маркеров, таких как APRI, MELD для оценки стадии цирроза печени повышает объективизацию выраженности поражения печени.

Немаловажное значение представляет выявление полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в оценке риска формирования ЦП в рамках персонализированной медицины с учетом пола пациентов и этиологии поражения печени.

В этой связи диссертационную работу, направленную на изучение клинико-патогенетических и генетических особенностей при циррозах печени, следует считать актуальной.

Связь темы исследования с планами медицинских отраслей науки

Работа С.В. Падучевой выполнена в соответствии с планом научно – исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный

медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и имеет номер государственной регистрации 11503030059.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

В процессе исследования использованы современные высокоинформативные медицинские технологии, обладающие высокой степенью достоверности, позволяющие оценить клиническое состояние пациента. Достоверность исследования подтверждается репрезентативной статистической выборкой и сопоставимостью сформированных групп. Всего в работе были обследованы 86 больных ЦП вирусной, алкогольной и смешанной этиологии. Всем пациентам выполнено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. У всех пациентов с ЦП имелись признаки портальной гипертензии, выраженность асцита варьировала в зависимости от класса тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью.

Использование современных методов исследования, таких как молекулярно–генетический анализ полиморфизма генов с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и иммуноферментный анализ, характеризует современный уровень работы. Статистическая обработки полученных результатов выполнена с использованием программ «Statistica 6.0», проведен ROC–анализ с определением диагностической чувствительности и специфичности исследуемых тестов. Научные положения, выводы, практические рекомендации аргументированы и соответствуют целям и задачам исследования. Полученные результаты позволяют четко сформулировать алгоритм диагностики класса тяжести и оценки риска развития цирроза печени.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования заключается в изучении клинко-патогенетических и генетических особенностей при ЦП в зависимости от

пола, этиологии и класса тяжести цирроза, установлены патогенетические взаимосвязи клинических проявлений с провоспалительными цитокинами. Полученные результаты свидетельствуют об облигатном участии воспаления, дисфункции эндотелия в патогенезе ЦП. Впервые определены пороговые значения для интерлейкина-6, а также уточнены пороговые концентрации уровней цитокинов (TNF- α , VEGF, G-CSF) для дифференциации класса тяжести заболевания. Установлена диагностическая значимость АФП для дифференциации декомпенсированной стадии (класс С) при циррозе печени. Уточнены новые возможности использования расчётных индексов APRI и MELD для стратификации классов тяжести цирроза.

Изучена роль полиморфизма генов молекул, участвующих в патогенезе заболевания: *TNF* (G4682A), *IL-6* (C174G) и *VEGFA* (G-634C) как факторов риска развития ЦП.

Предложен алгоритм для диагностики класса тяжести заболевания и оценки формирования риска цирроза печени.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Анализ диссертационной работы позволяет рассматривать ее как законченное научное исследование. Представлены доказательства, что клинические особенности отражают тяжесть поражения печени и не зависят от этиологических факторов и гендерных различий и взаимосвязаны с патогенетически значимыми молекулами цитокинов. Получены результаты, вносящие вклад в углубление представлений о роли маркеров воспаления в прогрессировании ЦП.

Для дифференциации класса тяжести цирроза печени предложен ряд лабораторных тестов и расчетных индексов, доступных для практического здравоохранения. Предложенные технологии имеют важное практическое значение для оптимизации диагностических подходов при ЦП. Возможно применение изученных лабораторных тестов и для мониторинга заболевания.

Подробно оценен вклад генетических мутаций как факторов риска формирования цирроза печени, особенно алкогольного генеза.

Оформление работы и ее содержание

Диссертация написана грамотным языком, выполнена в традиционном стиле и включает в себя следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В обзоре литературы представлены современные данные по патогенезу цирроза печени, роли в его развитии иммунной системы, диагностической значимости отдельных показателей. Знакомство с этим разделом и с диссертацией в целом указывает на хорошее владение автором технологиями поиска современной литературы, в том числе и в ведущих международных библиографических ресурсах. К достоинствам оформления работы следует отнести наличие резюме к каждой главе диссертации.

Цель, задачи и выводы соответствуют названию диссертации и отражают тему исследования. Подробно описаны методологические подходы. Цель работы достигнута, задачи, поставленные в работе, решены с помощью адекватных методов, выводы логически обоснованы.

Работа содержит достаточное количество иллюстративного материала: 28 рисунков и 28 таблиц. Автореферат изложен на 23 страницах и в полной мере отражает результаты исследования.

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.

К настоящему моменту результаты работы внедрены в работу лабораторных подразделений ООО «Центр профессиональной медицины», ООО «Профессорская клиника» и ООО «Медлабэкспресс», в практику

гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля».

Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры факультетской терапии № 2, профессиональных болезней и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 12 работ, 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.

Личный вклад автора в выполнение исследования: планирование исследования, анализ научных публикаций по теме исследования, клиническое и лабораторное обследование пациентов.

Замечания по работе

1. Не совсем корректно положение № 1, выносимое на защиту: «Основные клинические проявления ЦП отражают тяжесть поражения печени и имеют взаимосвязи с патогенетически значимыми лабораторными маркерами не зависимо от этиологии заболевания и гендерных особенностей». Циррозы печени бывают разной этиологии. Например, Болезнь Вильсона-Коновалова. Ее клиническая картина будет отличаться от других заболеваний, вызывающих цирроз печени.
2. Класс тяжести цирроза, в частности по Чайлд-Пью, по существу, не отражает воспаление в печени. Поэтому, положение № 2: «... для диагностики класса тяжести цирроза может эффективно использоваться определение уровней цитокинов...», не совсем корректно. Т.к. у пациента с

циррозом печени может быть иное воспаление, не связанное с активностью цирроза печени, а уровень цитокинов будет, естественно, повышен.

3. Слишком подробно описаны методы исследований цитокинов, АФП и т.п. Автор не внес своих модификаций в эти методы. Поэтому это можно было бы сократить.

Вопросы:

1. Какие больные (по этиологии) входили в группу из 16 человек. Со смешанным циррозом печени?
2. Как оценивали адекватность поведения?
3. Как оценивали энцефалопатию?
4. Если у пациента алкогольный цирроз печени, и он не употребляет алкоголь, процесс прогрессирования может остановиться. Почему тогда у этих больных будет картина воспаления?

Заключения по работе

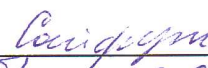
Диссертационная работа Падучевой Светланы Вячеславовны на тему: «Клинико - диагностическое значение воспалительных и молекулярно - генетических показателей при циррозе печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение и решающей актуальную задачу внутренних болезней - на основе мониторинга комплекса иммунологических маркеров воспаления оптимизирована программа диагностики цирроза печени. Разработан алгоритм для комплексного обследования пациентов с циррозом печени различного генеза, позволяющий оценить выраженность воспалительного синдрома, класс тяжести заболевания и генетический риск развития цирроза. Работа характеризуется единством и свидетельствует о значительном личном вкладе автора в науку, а также имеет большое значение для клинической медицины.

Диссертация по своей актуальности решаемой научной проблемы, 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной и поликлинической терапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 27 от « 2 » октября 2019 года).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой госпитальной и
поликлинической терапии
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
д.м.н. (14.01.04 – внутренние болезни,
03.01.04 – биохимия), профессор


16 октября 2019 Рафик Галимзянович Сайфутдинов

Подпись д.м.н., профессора Р.Г. Сайфутдинова заверяю:
ученый секретарь Ученого Совета
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., доцент


Евгения Александровна Ацель

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 420012, Российская Федерация, Приволжский Федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36. Телефон, факс: (843) 267 6151; (843) 267 6152. Адрес электронной почты учреждения: ksma.rf@tatar.ru. Сайт учреждения: <https://kgma.info>.