



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(УлГУ)**

Л. Толстого ул., д. 42, г. Ульяновск, 432017
тел.: (8422) 41-07-68, факс: (8422) 41-20-88
e-mail: contact@ulsu.ru, www.ulsu.ru
ОКПО 12562696, ОГРН 1027301162965
ИНН/КПП 7303017581/732501001

11.02.2016 № 636/02-18

На № _____ от _____

«Утверждаю»

Ректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего профессионального
образования «Ульяновский
государственный университет»

д.ф-м.н., профессор

Б.М. Костишко

«11» февраля 2016 года.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Мавлитовой Ларисы Ахнафиевны на тему: «Структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза и возможности его коррекции гепатотропными препаратами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Хронический гепатит, включая стадию цирроза печени, чрезвычайно распространенное заболевание, характеризующееся множеством

этиологических факторов, его вызывающих, и неблагоприятными эпидемиологическими параметрами. Последнее десятилетие прогрессивно увеличивается число больных со стеатогепатитом, развивающимся преимущественно вследствие воздействия таких факторов, как алкоголь, лекарственные воздействия и на фоне метаболических расстройств. Особую проблему представляет собой неалкогольная жировая болезнь печени. Под определением стеатогепатит в настоящее время понимают гетерогенную группу диффузных заболеваний печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов и представляющих одну из стадий жировой болезни печени (ЖБП). Несмотря на то, что в международной классификации болезней 10-го пересмотра не существует рубрики с таким заболеванием, но для последнего десятилетия является характерным повышение пристального внимания к проблеме жировой болезни печени (ЖБП), которая, как оказалось, является одним из распространенных заболеваний в гепатологии, приводящее к ухудшению качества жизни, инвалидизации и летальному исходу пациентов.

Жировая болезнь печени (ЖБП) является следствием воздействия многих факторов, таких как: вирус гепатита С, алкоголь, лекарства и инсулинорезистентность. И во всех случаях основной реакцией на хроническое воспалительное поражение печени является фиброз. Данный морфологический процесс является отражением предшествующего этапа дистрофии и воспаления гепатоцитов, что в итоге приводит к прогрессирующему фиброзообразованию вплоть до развития цирроза печени. По причине того, что фиброз печени длительно протекает бессимптомно, а скорость прогрессирования процесса бывает разной, возникают трудности в его ранней диагностике и своевременном лечении.

Именно данные обстоятельства объясняют актуальность проведенной работы Мавлитовой Л.А., первая часть которой посвящена изучению особенностей изменения функциональной активности гепатоцитов,

состояния печеночной гемодинамики и процессов фиброобразования при стеатогепатитах различного генеза.

Кроме этого, в настоящее время общепризнанным фактом является то, что этиологическая терапия при диффузных хронических воспалительных заболеваниях печени весьма ограничена. А в связи с этим распространено применение препаратов из группы гепатопротекторов, которые в не зависимости от этиологии заболевания способствуют восстановлению гомеостаза в печени, повышению устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции физиологических репаративно-регенераторных процессов в печени. Но при этом только на российском рынке насчитывается более 65 различных препаратов из этой группы. Показания для их использования практически идентичны, но доказательная база зачастую слаба. Более того, единичны данные о способности препаратов влиять на процесс фиброобразования в печени. А между тем, регресс фиброза является одним из главных критериев целесообразности и эффективности применения гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени.

И вновь, основываясь на этих дискуссионных моментах, можно подчеркнуть, что автор работы изучила влияние современных отечественных препаратов не только на клиническое течение стеатогепатитов, но и на ведущие показатели, характеризующие динамику структурно-функционального состояния печени у обсуждаемых больных с оценкой уровня сывороточных маркеров фиброза, что в настоящее время также характеризует актуальность и современность данной работы.

Полученные автором результаты открывают перспективу дальнейшего поиска в направлении решения задач по улучшению диагностики структурно-функциональных нарушений в печени и поиску лечебных возможностей замедления прогрессирования при стеатогепатите различного генеза.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200305520.

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

Новизна исследования заключена в результатах, полученных в процессе комплексного обследования больных со стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза, что позволяет расширить и дополнить представление о том, что алкогольный и неалкогольный генез заболевания вносит свои особенности в ряд развивающихся структурно-функциональных патологических процессов. И это выражается не только в клиническом различии течения заболевания, но и разной степени выраженности фиброза печени, а значит и разным темпе прогрессирования гепатита. При этом было не только подтверждено, что более неблагоприятный прогноз наблюдается при алкогольном стеатогепатите, но автор при этом дополнила спектр общепризнанных предикторов прогрессирования: увеличение линейного размера правой доли печени, выраженную степень стеатоза, высокие значения величины индекса пульсации селезеночной и индекса резистентности печеночной артерий.

Для стеатогепатитов неалкогольного генеза (НАСГ) было подтверждено бессимптомное течение заболевания с минимально выраженными лабораторными проявлениями печеночной дисфункции, показано, что жировая дегенерация печени у данной категории лиц имеет не только типичный диффузный вариант поражения, но и может сочетаться с очаговым

стеатозом, при этом степень жировой дистрофии, как и степень фиброза, как правило, не высока, а функциональное состояние сосудов брюшной полости принципиально не отличается от здоровых лиц. Автором впервые представлены дополнительные факторы прогрессирования НАСГ: увеличение линейного размера правой доли печени, выраженная степень стеатоза и высокая концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови.

Особой степенью новизны обладают и данные, полученные автором, подтверждающие способность препаратов, содержащих комбинацию эссенциальных фосфолипидов и метионина или силимарина при проведении 3 месяцев терапии обеспечить улучшение клинической картины, биохимических показателей, степени жировой дегенерации и фиброза печени при стеатогепатите различного генеза.

Впервые были обозначены предикторы максимальной эффективности терапии для комбинации эссенциальные фосфолипиды и метионин или силимарин, включающие ряд лабораторных и инструментальных показателей, что является абсолютно необходимым и важным при выборе гепатотропных препаратов для лиц с обсуждаемыми заболеваниями до начала основной терапии. Более того, изученные автором препараты отечественного производства до настоящего времени не имели такого рода спектра доказательной апробации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты проведенного исследования дополняют и расширяют представление о хронических стеатогепатите различного генеза, что является весьма важным аспектом в современной гепатологии как науки в целом. Более того, результаты работы Мавлитовой Л.А. имеют и непосредственное отношение к практической медицине. Автор продемонстрировала, что, благодаря комплексному подходу в оценке структурно-функционального

состояния печени возможно выявление критериев неблагоприятного исхода у больных хроническим стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза. Также были определены предикторы максимальной эффективности при выборе варианта гепатотропной терапии.

Полученные результаты исследования создают основу для дальнейших, более углубленных исследований в данном направлении, а также изучения этиологии, клиники, дифференциальной диагностики, прогноза и лечения стеатогепатита иной этиологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы диссертационного исследования могут применяться в практической деятельности врачей – терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, а также использоваться при обучении студентов, ординаторов и врачей в медицинских ВУЗах на до- и последипломном уровнях медицинского образования. К настоящему моменту результаты работы внедрены в практику гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Диссертационная работа выполнена на достаточном числе наблюдений - 56 больных с хроническим стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза, верифицированном с помощью современных методов обследования, включая расширение оценки УЗИ признаков степеней стеатоза печени, а также проведение патоморфологических исследований, изучения

сывороточных маркеров фиброза и параметров эластографии. Больные алкогольным, неалкогольным стеатогепатитом и здоровые доноры сопоставимы по полу, возрасту, а больные стеатогепатитом – по продолжительности заболевания, частоте коморбидности. Дизайн исследования понятен и обоснован. Диссертационная работа представляет собой когортное, рандомизированное, контролируемое, проспективное (3-х месячное) исследование, выполненное в 2-этапа, имеющее правила включения в исследование и правила исключения из него. Число наблюдений достаточно, а адекватные методы исследования обуславливают достоверность полученных результатов и сделанных выводов. Статистические методы анализа фактических данных современны и адекватны.

Диссертация написана хорошим доступным языком, содержит все традиционные разделы. Она состоит из введения, главы обзора литературы, дизайна, материалов и методов исследования, 2-х глав результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка используемой литературы, включающего 219 источников (92 отечественных, 127 иностранных), датированных в 82,6% случаев последним десятилетием. Работа иллюстрирована достаточным числом рисунков (16) и таблиц (32), логично связанных с текстом работы. Клинические примеры, приведенные в диссертации, помогают актуализировать данную клиническую проблему в реальной медицинской практике. Цели и задачи соответствуют названию темы исследования, а выводы – цели и задачам. Методическое обеспечение работы построено на современных, доступных и актуальных способах диагностики с использованием методов диагностики в гепатологии: УЗИ печени с определением степени её стеатоза, УЗДГ сосудов печеночного региона с определением его ведущих параметров, непрямая эластография печени с определением плотности органа, оценка не только функционального

состояния гепатоцитов по данным биохимического анализа крови, но и определение сывороточных маркеров фиброза. Выбранные методы исследования, а также набор критериев статистической оценки полученных результатов позволили автору решить все поставленные задачи в контексте основной цели работы. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и логичны.

В автореферате отражены все основные положения диссертации. По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Замечания и вопросы.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. Вместе с тем к диссертанту возникли вопросы, требующие уточнения.

1. Как Вы считаете, какова истинная доля неалкогольного стеатогепатита в этиологической структуре хронического гепатита.
2. Можно ли говорить о неалкогольном стеатогепатите, как о составляющем квинтент заболеваний Метаболического синдрома X? И как по Вашему мнению неалкогольный стеатогепатит на всех стадиях своего развития может оказывать влияние на течение, лечение и исходы артериальной гипертензии, ИБС, а также гиперхолестеринемии, дислипидемии?
3. В связи с развитием неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, страдающих АГ, ИБС и гиперхолестеринемией существуют ли дифференциально-диагностические критерии лекарственного гепатита и стеатогепатита?
4. Существует необходимость персонафицировано назначать гепатопротекторы с учетом этиологии стеатогепатита?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мавлитовой Ларисы Ахнафиевны на тему: «Структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза и возможности его коррекции гепатотропными препаратами», 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 задачи актуальной проблемы внутренних болезней – изучение особенностей структурно-функционального состояния печени и персонализированный выбор в терапии хронического стеатогепатита алкогольного и неалкогольного генезов с целью уточнения их этиологии, патогенеза, клиники, диагностики с применением комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования, для дифференциальной диагностики болезней печени, совершенствования и оптимизации лечения с целью профилактики обострений и прогрессирования стеатогепатита. Работа характеризуется внутренним единством и свидетельствует о личном вкладе автора в науку, а также имеет существенное значение для клинической медицины.

Работа по своей актуальности, научной новизне, объему, 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, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на межкафедральном заседании кафедр факультетской терапии, пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии, терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» № 1 от 10.02.2016 года.

Присутствовали 15 человек.

Результаты голосования: за - 15, против - нет, воздержались - нет.

Профессор кафедры
факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет»,
д.м.н.

Ольга Леонидовна Арямкина



Почтовый адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, дом 42

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Телефон/факс: +7 (842 2) 41-20-88; 41-29-97; 41-15-92

Адрес электронной почты: contact@ulsu.ru; cagkaf@mail.ru;
AOL56@yandex.ru

Сайт учреждения: www.ulsu.ru