

## «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ГБОУ ВПО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. И.П.Павлова»



Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
член-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Ю.С.Полушин

2016 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Булатовой Ирины Анатольевны на тему: «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико–лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

### Актуальность темы выполненной работы

Проблемы хронических заболеваний печени (ХЗП) относятся к одному из наиболее сложных разделов гастроэнтерологии, что связано с разнообразием этиологических факторов, тяжелой клинической симптоматикой, прогрессирующим течением, возможным формированием выраженных фибротических изменений в печени с исходом в цирроз. В структуре патологии печени значительное место занимают инфекции вирусами гепатита и злоупотребление алкоголем. Сегодня в мире вирусом гепатита С инфицировано около 170 млн. человек, в России насчитывается около 2 млн. инфицированных. По мнению экспертов ВОЗ гепатит С относится к одному из наиболее социально значимых инфекционных заболеваний. Подавляющее большинство трансплантаций печени проводится по поводу последствий хронического гепатита С. Не менее остро, особенно в РФ, стоит проблема алкогольассоциированных заболеваний печени, так как

доля алкоголя в этиологической структуре циррозов печени у нас составляет до 45%. Алкогольные циррозы печени по общей численности больных и проценту летальных исходов среди всех этиологических групп циррозов в РФ в последние годы выходят на первое место. В связи с этим, диагностика и мониторинг динамики ХЗП – одна из самых актуальных задач современной гепатологии.

Основной путь прогрессирования ХЗП независимо от этиологического фактора — развитие последовательных стадий фиброза с формированием цирроза и рака печени, что предопределяет плохой прогноз и короткие сроки выживаемости больных. Новые взгляды на формирование процессов фиброза и цирроза печени рассматривают тот факт, что фиброз в настоящее время обратим: возможен его регресс и обратное развитие. В связи с этим, комплексное изучение механизмов развития фиброза печени, которые вытекают из многогранности морфологической реакции печени на повреждение, остается актуальной задачей современной медицины.

Количественные показатели тяжести фиброза можно рассматривать, как основной индикатор прогрессирования патологии печени, а их определение имеет важную прогностическую значимость для выработки объективного подхода к схеме и мониторингу лечения фиброза. В связи с этим, чрезвычайно важна своевременная, доступная и точная диагностика стадии фиброзирование. Биопсия печени, на основании результатов которой можно диагностировать фиброз с достаточно высокой степенью специфичности имеет ряд факторов, ограничивающих ее повсеместное использование: может проводиться только в специализированных лечебных учреждениях, требует высокого профессионализма гепатолога-клинициста и патоморфолога, при проведении гепатобиопсии возможно развитие осложнений (до 3 % случаев), в 15–35% наблюдений при ее выполнении получают неизменную ткань печени, в 1,5% – неинформативный материал. В настоящее время предлагается много неинвазивных инструментальных и

лабораторных методов оценки фиброза, которые уменьшили потребность в биопсии у 50-70% пациентов с поражением печени. Однако, большинство существующих панелей и формул для диагностики фиброза печени запатентованы, сложны, имеют достаточно высокую стоимость и ограниченное использование в нашем практическом здравоохранении. Поэтому разработка общедоступных тестов диагностики выраженности фиброза печени является актуальной задачей.

Также остаются дискуссионными факторы, определяющие темпы прогрессирования фиброза, формирование цирроза печени и индивидуальный прогноз пациента. По причине того, что фиброз печени длительное время протекает бессимптомно, а скорость прогрессирования процесса бывает разной, возникают трудности в его ранней диагностике и своевременной лечении. Поэтому необходим поиск информативных лабораторных показателей, взаимосвязанных с прогрессией фиброза на различных стадиях ХЗП.

Именно данные обстоятельства объясняют актуальность проведенной работы Булатовой И.А., первая часть которой посвящена комплексному изучению механизмов развития и темпов прогрессирования фиброза при ХЗП вирусного и алкогольного генеза, установлению диагностической значимости и прогностической ценности ряда лабораторных маркеров для стратификации стадии фиброза, прогнозирования скорости его развития и риска цирроза печени. При этом, предложенный автором математический модуль для оценки стадии фиброза, построен на основе общедоступных лабораторных тестов и имеет высокие диагностические характеристики.

Согласно современным генетическим исследованиям, установлена значимость полиморфизма некоторых генов в прогрессировании фиброза и формировании цирроза печени. В частности, методом полногеномного скрининга аллельных ассоциаций была разработана шкала, в которую вошло 7 полиморфизмов кандидатных генов-предикторов развития цирроза.

Однако, результаты исследований, касающихся изучения ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с вариантами течения фиброза печени до настоящего времени остаются достаточно противоречивы, что вероятно связано с преобладанием работ, часто изучавших изолированное влияние отдельных полиморфных маркеров. Актуален поиск генов-кандидатов, которые кодируют молекулы, вовлеченные в известные звенья фиброгенеза в печени и установление взаимосвязей с выработкой патогенетически значимых факторов.

И вновь, основываясь на этих дискуссионных моментах, следует подчеркнуть, что автор во второй части своей работы части изучила частоту встречаемости аллельных пар в полиморфных локусах целого ряда генов в группах здоровых доноров и больных хроническим гепатитом С, а также в зависимости от темпов прогрессии фиброза печени, выявила аллели риска, значимые в плане риска хронизации и прогрессирования гепатита.

На сегодняшний день в качестве основного направления лечения ХЗП используется принцип устранения этиологического фактора фиброза. Однако, не всегда к примеру подавление репликативной активности вируса при этиотропной терапии хронического гепатита С сопровождается прекращением дальнейшего прогрессирования фиброза. В третьей части работы Булатова И.А. оценила влияние терапии интерферонами короткого и пролонгированного действия, в том числе отечественного производства, на обратное развитие фиброза при хроническом гепатите и предложила лабораторные критерии оценки антифибротического эффекта данной терапии.

Полученные автором результаты и предложенная модель диагностического лабораторного алгоритма для комплексного обследования и мониторинга этиотропной терапии пациентов с ХЗП в дальнейшем позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия у данной категории больных.

Изложенные выше данные определяют актуальность выбранной темы.

### **Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа И.А.Булатовой выполнена в рамках комплексной темы в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 11503010059.

### **Научная новизна полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна исследования заключается в результатах, полученных в процессе комплексного клинико-инструментального и лабораторно-генетического обследования больных фиброзом печени вирусного и алкогольного генеза, что позволило автору проанализировать и сопоставить особенности лабораторных маркеров, отражающих основные механизмы фиброгенеза при хронических заболеваниях печени различного генеза. При этом автор сформулировала концепцию влияния группы патогенетических и генетических механизмов на скорость развития фиброза и установила, что развитие и прогрессирование фиброза при ХЗП, как вирусного, так и алкогольного генеза связано с активацией механизмов неоангиогенеза, сосудистого ремоделирования, нарушением обмена железа, снижением уровня глюкозы и истощением антиоксидантной защиты, выраженность которых маркирует не только степень поражения гепатоцитов, но и темпы развития фиброза, предопределяя его исход в цирроз печени. На основании проведенного исследования И.А. Булатова разработала модель патогенетических механизмов формирования и прогрессирования фиброза при ХЗП.

Впервые разработан математический модуль для оценки стадии фиброза при хроническом гепатите, построенный на основе не прямых лабораторных маркеров фиброза (альбумина, фактора некроза опухоли-альфа и тромбоцитов).

Автором представлены дополнительные факторы, позволяющие прогнозировать высокую скорость развития фиброза печени: увеличение уровня гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротеина и снижения концентрации глюкозы.

Новизной обладают и данные, полученные автором для прогнозирования риска цирроза печени. Было доказано, что ряд маркеров фиброза и воспаления: гиалуроновая кислота, альфа-фетопротеин, интерлейкина-6 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор обладают высокой предикторной ценностью для прогнозирования риска цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита.

Особой степенью новизны обладают и данные, полученные автором в отношении полиморфизма ряда генов, значимых для хронизации гепатита С и прогрессирования фиброза печени.

Впервые установлено, что носительство аллеля С гена васкулоэндотелиального фактора роста является фактором риска хронизации гепатита С. Впервые установлены аллели риска генов каталазы, глутатион-пероксидазы и васкулоэндотелиального фактора роста, ассоциированные с прогрессирующим типом течения хронического гепатита и определяющие индивидуальные особенности поражения печени.

Автор обозначила предикторы антифибротической эффективности этиотропной терапии хронического гепатита, включающие ряд лабораторных показателей, положительная динамика которых отражает обратное развитие фиброза печени. Более того, изученные автором препараты, в том числе отечественного производства, до настоящего времени не имели такого рода спектра доказательной базы.

## Практическая значимость полученных результатов

Результаты проведенного исследования дополняют и расширяют представления о механизмах развития и прогрессирования фиброза при ХЗП различного генеза, что является важным аспектом в современной гепатологии, как науки в целом.

Практическое значение диссертационной работы И.А. Булатовой заключается в том, что на основании выполненных исследований можно расширить и улучшить неинвазивную диагностику фиброза печени. Автор продемонстрировала, что благодаря комплексному подходу в оценке структурно-функционального состояния печени возможно выявление предикторов высокой скорости развития фиброза и критериев риска развития цирроза при ХЗП.

Автор разработал модель диагностического лабораторного алгоритма для комплексного обследования пациентов с ХЗП, который позволяет с использованием неинвазивных лабораторных маркеров и их пороговых значений оценить выраженность, темпы и генетический риск прогрессирования фиброза, прогнозировать развитие цирроза и оценить антифибротическую эффективность терапии.

Автором были определены полиморфизмы ряда генов, значимые в прогрессировании фиброза печени при хроническом гепатите и предложена шкала определения генетического профиля для оценки риска прогрессирования заболевания.

Также автором в качестве лабораторного критерия оценки антифибротического эффекта терапии хронического гепатита препаратами интерферона предложен комплекс лабораторных показателей, положительная динамика которых свидетельствует об обратном развитии фиброза.

Полученные результаты исследования и разработанный автором лабораторный алгоритм может использоваться в проведении лечебно-диагностического процесса у пациентов с ХЗП.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Материалы диссертационной работы могут применяться в практической деятельности врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, врачей общей практики, врачей клинической лабораторной диагностики, а также использоваться при обучении студентов, интернов, ординаторов и врачей в медицинских ВУЗах на до- и последипломном уровнях медицинского образования.

В качестве внедрения результатов диссертации в учебный и лечебно-диагностический процессы автором изданы две методические рекомендации, утвержденные ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России и Министерством здравоохранения Пермского края.

К настоящему моменту результаты работы внедрены в работу лабораторных подразделений ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им.А.А.Вишневого» Минобороны России, в практику гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть №1», в практику краевого гепатологического центра и клиничко-диагностическое отделение ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница».

Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии, факультетской терапии



№ 2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ДПО, инфекционных болезней и клинической лабораторной диагностики факультета ФДПО ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре лабораторной диагностики Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре факультетской терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Диссертационная работа выполнена на значительном числе наблюдений – 170 больных с фиброзом печени вирусного и алкогольного генеза, верифицированным с помощью современных методов обследования, включая эластографию печени, биопсию с проведением патоморфологических исследований, определения сывороточных маркеров фиброза и генетических тестов с изучением частоты встречаемости генотипов и аллелей. Дизайн исследования понятен и обоснован. Диссертационная работа представляет собой исследование, выполненное в 3 этапа, имеющее правила включения в исследования и правила исключения из него. Число наблюдений и группа сравнения, включающая 100 здоровых доноров, достаточны, а специально разработанный комплекс клинико-инструментальных и лабораторно-генетических методов обуславливает достоверность полученных результатов и сделанных автором выводов. Статистические методы анализа полученных данных очень современны и адекватны.

Диссертация И.А.Булатовой написана хорошим доступным языком, содержит все традиционные разделы. Она состоит из введения, главы,

посвященной обзору литературы, дизайна, материалов и методов, 5-ти глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, а также списка используемой литературы, включающего 368 источников (128 отечественных и 240 зарубежных). Работа иллюстрирована большим числом рисунков (53) и таблиц (52), а также клиническими примерами (5), которые помогают актуализировать данную клиническую проблему в реальной медицинской практике. Цель и задачи соответствуют теме исследования, материал диссертации изложен последовательно в соответствии с заявленными целью и задачами, а выводы аргументированы, обоснованы и вытекают из изложенных данных. Методическое обеспечение работы построено на современных, доступных и актуальных способах диагностики в гепатологии: непрямая эластография печени с определением плотности органа, оценка портального кровотока с помощью УЗИ, определение сывороточных маркеров фиброза, антиоксидантных ферментов, цитокинового статуса, параметров обмена железа и метаболических тестов, а также полиморфизмов целого ряда генов. Выбранные методы исследования, а также набор критериев статистической оценки полученных результатов, в том числе с использованием математического, генетического и ROC-анализ, определения диагностических характеристик лабораторных тестов 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 34 печатные работы, из них 18 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Замечания и вопросы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе И.А. Булатовой нет.

При прочтении диссертации появился ряд вопросов дискуссионного характера.

1. Вы исследовали региональный характер встречаемости полиморфизмов генов у здоровых и больных хроническим гепатитом. Есть ли отличия от других регионов и нужно ли это учитывать?
2. Какие коморбидные состояния чаще всего наблюдались у больных с фиброзом печени?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны на тему: «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико – лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии», представленная на соискание ученой степени доктора 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 проблему внутренних болезней – изучение механизмов развития и скорости прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени различного генеза с применением комплекса лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования с целью совершенствования неинвазивных методов диагностики стадии фиброза, прогнозирования скорости его развития, определения риска развития цирроза, оценки и мониторинга антифибротической эффективности терапии и разработки диагностических алгоритмов. Работа характеризуется единством и свидетельствует о значительном личном вкладе автора в науку, а также имеет большое значение для клинической медицины.

Диссертационная работа Булатовой Ирины Анатольевны по актуальности решаемой научной проблемы, объему материала, новизне, значению для теоретической и практической медицины полностью

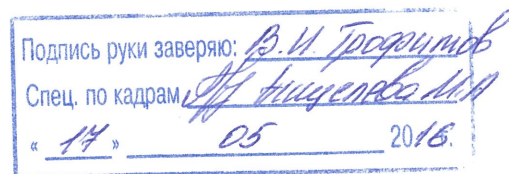
соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 –внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 7 от 13 мая 2016 года.

Заведующий кафедрой  
терапии госпитальной с курсом  
аллергологии и иммунологии  
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. академика И.П.Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
д.м.н., профессор



В.И.Трофимов



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.  
Телефон, факс: 8 (812) 338 7895; 8 (812) 338 6799, info@1spbgtmu.ru



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова  
Минздрава России)

ул. Льва Толстого, дом 6-8, Санкт-Петербург, 197022  
тел.: (812) 338-78-95, факс: (812) 338-66-02;  
e-mail: info@lspbgmu.ru, сайт: www.lspbgmu.ru

18.05.2016 № 1826-03

на № \_\_\_\_\_

ГБОУ ВПО  
**«ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА»**  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
РЕКТОРУ  
профессору  
И.П. Корюкиной

В ответ на Ваше письмо № 2108 от 31 марта 2016 года направляем отзыв ведущей организации на диссертационную работу Булатовой Ирины Анатольевны на тему: «Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клиничко-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв подписан заведующим кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н., профессором В.И. Трофимовым.

Приложение: текст отзыва в 2 экз., на 12 стр.

Проректор по научной работе  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Исполнитель:  
Таюшева И.А.  
тел.3387166



Ю.С. Полушин