

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Булатовой Ирины Анатольевны на диссертационную работу Ивановой Антонины Львовны на тему: «Роль почечной дисфункции в летальных исходах при циррозе печени», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в объединенный диссертационный совет 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Цирроз печени (ЦП) является ведущей причиной летальности, связанной с патологией печени. В настоящее время это глобальная проблема здравоохранения во всем мире. ЦП связан с повышенным риском развития дисфункции почек, наиболее часто встречающимися формами которой являются острое повреждение почек (ОПП), гепаторенальный синдром (ГРС) и почечная форма относительно недавно распознанного синдрома «Острая на хроническую» печеночная недостаточность (ОХПН). Наиболее хорошо изучено влияние ОПП на летальность при ЦП, которое ассоциировано с высоким уровнем летальности у госпитализированных пациентов с ЦП. Однако недостаточно изучены другие типы почечной дисфункции, в частности ГРС и ОХПН, у госпитализированных пациентов с острой декомпенсацией ЦП. Не определены показатели распространенности различных видов почечной дисфункции при ЦП различной этиологии, недостаточно сведений об их роли в летальных исходах при ЦП, что свидетельствует об актуальности исследований диссертанта Ивановой А.Л.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования

основаны на четко сформулированных диссертантом цели, задачах исследования. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, методы исследования соответствуют цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в результате проведенного диссертационного исследования, логично вытекают из фактических данных, полученных в результате обследования репрезентивных групп исследования (634 пациента с ЦП на первом этапе, 137 пациентов и 30 здоровых лиц на втором этапе исследования), использование комплекса стандартных методик обследования пациентов гепатологического профиля в сочетании с показателями адаптивного иммунитета, содержания цитокинов, гемостаза, всесторонний анализ обширного фактического материала, использование углубленных приемов статистического анализа (бинарный логистический регрессионный анализ, ROC-анализ), что позволяет считать их научно достоверными и обоснованными.

Научная новизна и научно-практическая значимость работы

Получены новые данные о структуре, уровне госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией ЦП, свидетельствующие о развитии почечной дисфункции в 55% случаев с летальными исходами. Максимальные показатели летальности установлены при ОПП, связанных с острым тубулярным некрозом (ОТН) (85,7%), ГРС (71,4%), ОХПН (71,4%).

Установлены предикторы госпитальной летальности у пациентов с острой декомпенсацией ЦП и разработана математическая модель, включающая показатели содержания в крови креатинина, билирубина, альбумина и фибриногена, позволяющая прогнозировать наступление летального исхода у госпитализированных в связи с острой декомпенсацией ЦП пациентов.

Изучено участие адаптивных механизмов иммунитета в развитии острой декомпенсации ЦП и формировании ГРС-ОПП и ОПП на фоне ОХПН.

Полученные в результате проведенного исследования данные по распространенности различных осложнений, летальных исходов при острой

декомпенсации ЦП могут быть использованы для анализа социальных и экономических аспектов данной патологии и разработки мер профилактики.

В проведенной работе продемонстрирована прогностическая ценность системного подхода к прогнозированию госпитальной летальности у пациентов с декомпенсацией ЦП, учитывающего использование лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени и почек, а также систему гемостаза. В результате применения данного подхода была разработана математическая модель прогнозирования летального исхода у госпитализированных по поводу острой декомпенсации ЦП пациентов. Модель позволяет оценивать вероятность риска смерти у конкретного пациента и решать вопрос об очередности проведения трансплантации печени среди пациентов, входящих в лист ожидания.

Полученные результаты имеют несомненную практическую междисциплинарную значимость для врачей различных специальностей – терапевтов, гастроэнтерологов, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, участвующих в ведении пациентов с острой декомпенсацией ЦП. Предложенную математическую модель можно использовать в клинических исследованиях по изучению влияния новых групп фармакологических препаратов на модифицируемые риски госпитальной летальности при декомпенсации ЦП.

Проведенное по результатам исследования изучение механизмов адаптивного иммунитета в развитии острой декомпенсации ЦП и почечной дисфункции, ассоциированной с ГРС и ОХПН, открывает перспективы для научных исследований по изучению возможности использования иммуотропных фармакологических средств для лечения пациентов с данной патологией.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена по традиционному плану структуры, изложена на 144 страницах, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка

литературы. Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы свидетельствует о том, что автор последовательно излагает сведения по изучаемому вопросу в соответствии с поставленными задачами, хорошо ориентируется в изучаемой проблеме. В резюме, обобщающем данные литературы по изучаемой проблеме, обозначены нерешенные вопросы, касающиеся почечной дисфункции при ЦП, по ее роли в летальных исходах у пациентов с острой декомпенсацией ЦП. Во второй главе приводятся клиническая характеристика групп обследования, дизайн исследования, методы клинико-лабораторного, инструментального исследования, статистического анализа, использованные для реализации цели исследования. В третьей главе, посвященной результатам собственных исследований, представлены клинико-эпидемиологическая характеристика ЦП, данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований в группах выживших и умерших пациентов с ЦП, характеристика особенностей почечной дисфункции и иммунологических показателей у пациентов с ЦП, анализ влияния почечной дисфункции на летальные исходы при ЦП. Особый интерес представляют разделы главы, посвященные предикторам смертельных исходов у пациентов с декомпенсацией ЦП, обсуждению полученных результатов и сопоставлению последних с данными литературы. Список литературы содержит 19 отечественных и 174 иностранных источников, соответствующих теме диссертации. Список литературы оформлен в соответствии с существующими требованиями. Материал автореферата диссертации полностью соответствует таковому, изложенному в диссертационной работе, и дает полное представление о содержании и результатах проведенных исследований.

Публикации

Полученные в ходе диссертационного исследования данные в полной мере отражены в 10 публикациях, 5 из которых – в рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации журналах. В числе последних – 2 статьи, индексируемые в зарубежной базе Scopus.

Стиль изложения диссертации доступный, 11 рисунков и 32 таблицы улучшают восприятие представленных в диссертации результатов исследования.

Существенных замечаний по работе нет.

При изучении диссертационной работы возникли вопросы уточняющего и дискуссионного характера:

1. С чем на Ваш взгляд связана высокая летальность и большая частота встречаемости почечной дисфункции у пациентов с ЦП алкогольного генеза?
2. Чем обусловлен выбор для анализа у пациентов с ЦП именно ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН- γ , если на сегодняшний день насчитывается уже более 300 цитокинов, описано более 30 интерлейкинов? Как Вы можете объяснить полученные в исследовании данные по цитокиновому спектру у пациентов с декомпенсированным ЦП в зависимости от почечной дисфункции (по ИЛ-6 различий не получено, уровень ИЛ-4 был выше при наличии почечной дисфункции, а уровень ИФН- γ наоборот выше у больных с отсутствием почечной дисфункции)?
3. На сегодняшний день существует много шкал и математических индексов для оценки тяжести, выживаемости, прогноза пациентов с ЦП, включающих показатели функции печени и гемостаза, о чем описано и в Вашем обзоре литературы. В чем преимущества предлагаемой Вами модели прогноза развития летальных исходов у пациентов с ЦП? Учитывает ли она гендерную принадлежность или может одинаково эффективно применяться вне зависимости от пола у пациентов с наличием почечной дисфункции при ЦП и без нее?

Заключение

Диссертационное исследование Ивановой Антонины Львовны на тему «Роль почечной дисфункции в летальных исходах при циррозе печени», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Карзаковой Луизы Михайловны, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной научной задачи – изучение роли почечной дисфункции в летальных исходах при ЦП, что имеет существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации №62 от 25.01.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.04. Внутренние болезни)



Булатова Ирина Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Булатовой И.А. заверяю:



«12» августа 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Телефон: +7 (342) 217-21-20

Факс: +7 (342) 217-20-21

E-mail: psmu@psma.ru

