

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Елены Николаевны Бессоновой по диссертации Большата Георгия Константиновича на тему: «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Большата Георгия Константиновича посвящена актуальной проблеме — совершенствованию клинико-прогностической оценки течения алкогольной болезни печени (АБП) на основе изучения генетических факторов и маркеров фиброза печени. Актуальность исследования определяется высокой распространённостью АБП, существенным вкладом данного заболевания в структуру хронических болезней печени, вариабельностью клинических проявлений, трудностями раннего прогнозирования неблагоприятного течения и необходимостью поиска дополнительных критериев стратификации риска у пациентов данного профиля. Несмотря на значительное число работ, посвящённых АБП, многие аспекты темпов прогрессирования и формирования неблагоприятных исходов остаются недостаточно изученными. Это в полной мере относится к оценке роли генетических полиморфизмов ферментов метаболизма алкоголя, а также к определению места серологических маркеров фиброза в комплексной прогностической модели у данной категории пациентов.

В представленной работе автор сосредоточил внимание на изучении клинического и прогностического значения полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1*, а также N-концевого пептида проколлагена III типа (PIINP) у пациентов с алкогольной болезнью печени. Такой подход представляется обоснованным, поскольку сочетает анализ патогенетически значимых

молекулярно-генетических факторов и биохимических маркеров фиброза, что соответствует современным тенденциям медицины и позволяет определить новые прогностические параметры неблагоприятного течения заболевания у каждого пациента позволит выделить группы риска и сформировать оптимальные программы наблюдения и лечения, необходимые каждому пациенту.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные диссертантом данные не вызывают сомнения, так как подтверждены результатом комплексного клинического и инструментально-лабораторного обследования достаточной по объему выборки пациентов: 97 пациентов с алкогольной болезнью печени и 144 лица контрольной группы. В диссертации подробно изложены критерии включения и исключения, дана характеристика обследованных лиц. Представленный объём клинического материала является достаточным для решения поставленных задач. Автор использовал клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования, расчётные индексы печеночно-клеточной недостаточности, для оценки алкогольной зависимости применялись опросники AUDIT и CAGE. Полученные данные рассмотрены в связи с тяжестью течения заболевания, наличием неблагоприятных клинических признаков, выраженностью фиброзных изменений, результатами опросников и расчётных шкал. Подобное построение исследования повышает клиническую значимость результатов и делает выводы более убедительными.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объёмом наблюдений, чётко обозначенными критериями включения и исключения, использованием современных лабораторных и молекулярно-генетических методик, а также адекватных методов статистической обработки.

Представленные в диссертации положения, выводы и практические рекомендации и являются обоснованными.

Новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Автором впервые проведено комплексное исследование у пациентов с АБП наличия олигонуклеотидных полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1* параллельно с уровнями в крови РППНР в региональной популяции пациентов. Установленные автором факты связи полиморфизма генов *ADH1B* и *CYP2E1* с тяжестью алкогольного цирроза печени дополняют понимание генетической предрасположенности к активности процессов фиброгенеза в печени. Изученная взаимосвязь присутствия аллеля с2 гена *CYP2E1* с индексом Мэддрэя при алкогольном гепатите (АГ) вносит вклад в понимание роли микросомального пути метаболизма этанола в развитии тяжелого поражения печени. Доказанные взаимосвязи уровней РППНР в крови пациентов с активностью цитолитических ферментов при АГ тяжелого течения и ЦП представляют данный биомаркер фиброза как показатель активности воспалительного процесса в печени. Полученные данные легли в основу практических рекомендаций, позволяющих использовать совокупность полученных данных для уточнения клинической оценки состояния больного и прогностической стратификации. Выявленная автором зависимость 5-летнего риска развития гепатоцеллюлярного рака при алкогольном циррозе печени (ЦП) с плазменным уровнем РППНР позволяет целенаправленно формировать группы пациентов, подлежащих риск-ориентированному наблюдению.

Оценка содержания и оформления диссертации, ее завершенности

Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных описанию материала, методов исследования и двух глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 228 источников, в том числе значительное число зарубежных публикаций. Структура

диссертации логична, материал изложен последовательно, литературный обзор отражает современное состояние проблемы, а главы собственных исследований содержат достаточный объём фактических данных для аргументированного обоснования выводов.

Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическую значимость работы. Цель исследования сформулирована чётко и логично, для достижения поставленной цели автором определены соответствующие задачи. Обзор литературы написан на хорошем профессиональном уровне, отражает современные представления о патогенезе АБП, роли генетических факторов и маркеров фиброза, а также демонстрирует достаточную осведомлённость автора в отечественных и зарубежных публикациях по изучаемой проблеме.

Главы, посвящённые материалам и методам исследования, позволяют составить ясное представление о дизайне и методологии работы. Автор описывает клиническую характеристику обследованных пациентов, методы лабораторной, инструментальной и молекулярно-генетической диагностики, используемые опросники и методы статистического анализа.

Главы собственных исследований содержат последовательный анализ полученных результатов, их сопоставление между группами, а также оценку взаимосвязей с клиническими показателями и прогнозом. Автором одновременно изучены встречаемость олигонуклеотидных полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1* параллельно с уровнями в крови РШНР в региональной популяции пациентов с различными клиническими вариантами АБП. Доказана ассоциация тяжелого течения АГ с наличием минорного аллеля *c2* гена *CYP2E1*, что демонстрирует важность роли микросомального пути метаболизма алкоголя при потреблении больших количеств этанола. Диссертантом выявлена большая частота встречаемости минорных аллелей гена *ADH1B* при нарастании тяжести класса ЦП по Чайлд-Пью, что может служить

объяснением генетической детерминированности прогрессирования печеночной патологии. Обнаружена идентичность уровней РИПНР в крови при тяжелом АГ на фоне сформировавшегося цирроза и АГ у больных без ЦП, что отражает значение данного биомаркера как показателя активности патологического процесса в печени. Определено пороговое содержание РИПНР более 17 нг/мл как предиктор неблагоприятного исхода АГ. Автор приводит клинические случаи, иллюстрирующие важность использования изучаемых показателей в диагностике АБП. В заключении полученные результаты сопоставляются с данными литературы, а обсуждение их носит содержательный и профессиональный характер. Практические рекомендации позволяют применять их в повседневно врачебной практике. Сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.

Практическая значимость результатов диссертационной работы

Практическая значимость диссертации состоит в том, что полученные результаты могут быть использованы для дополнительной стратификации риска у пациентов с АБП, уточнения прогноза и персонификации наблюдения. Комплексная оценка клинических данных, генетических маркеров и показателя РИПНР потенциально позволяет выделять пациентов, нуждающихся в более тщательном диспансерном наблюдении и ранней профилактике неблагоприятных исходов. Установленная автором новые предикторы неблагоприятных исходов тяжелого алкогольного гепатита в виде уровня РИПНР превышающих 17 нг/мл и наличия минорного аллеля с2 гена *CYP2E1* позволяет использовать эти показатели как дополнительные предикторы неблагоприятного исхода заболевания. Дополнительные методы определения стадии фиброза печени могут способствовать своевременной диагностике ранних стадий ЦП, сокращая время на принятие решений по виду и объему терапии, что может положительно влиять на прогноз заболевания.

Внедрение в практику результатов работы в практику, конкретные пути их использования

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, используются в практической работе врачей гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя и ГАУЗ СК «Городская поликлиника №3» г. Ставрополя, а также в учебном процессе на кафедрах госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Практические положения работы ориентированы на использование в клинической практике для дополнительной стратификации риска, оценки прогноза и совершенствования наблюдения за пациентами с алкогольной болезнью печени. Представленные материалы обладают потенциалом внедрения в работу гастроэнтерологических и терапевтических подразделений. Работа представляет интерес для преподавателей профильных кафедр и может использоваться в образовательном процессе при разборе вопросов патогенеза, диагностики и прогноза АБП.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертации, позволяет получить целостное представление о выполненной работе и основных результатах. Основные идеи исследования, его цель, задачи, новизна, теоретическая и практическая значимость, а также содержание выводов в автореферате представлены адекватно и без расхождений с текстом диссертации. Автореферат, оформлен в соответствии требованиями ВАК Минобрнауки России.

Полнота опубликования, обсуждения результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи – в рецензируемых изданиях, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований. Публикации отражают основные положения диссертационной работы, включая вопросы клинического значения изученных полиморфизмов, оценку уровня РИINP и его прогностическую роль при алкогольной болезни печени. Результаты работы обсуждены на региональных, федеральных и международных конгрессах и конференциях терапевтов и гастроэнтерологов.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К некоторым недостаткам диссертации можно отнести встречающиеся стилистические неточности и небольшие дефекты в представлении табличного материала. Вместе с тем, при изучении диссертации возник вопрос, носящий скорее дискуссионный характер, на которые хотелось бы получить разъяснение диссертанта:

1. Почему вы не включали в ваше исследование пациентов с ИМТ более 30 и не оценивали, таким образом, влияние метаболического стеатоза на течение алкогольного поражения печени?

Заключение

Диссертационная работа Большата Георгия Константиновича на тему «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени» является завершённой научно-квалификационной работой, выполненным лично автором, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации тактики ведения пациентов с хроническими алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени на основе изучения мутаций генов метаболизирующих алкоголь ферментов и биомаркера фиброза N-терминального пептида проколлагена III типа, что имеет

существенное значение для внутренних болезней и практического здравоохранения..

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, форме и содержанию работа Большата Георгия Константиновича «Клиническое и прогностическое значение олигонуклеотидных полиморфизмов и маркеров фиброза при алкогольной болезни печени» соответствует требованиям, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.18 – внутренние болезни и полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями в действующей редакции в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

заведующая гастроэнтерологическим отделением государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», доктор медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, доцент

Бессонова Елена Николаевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Е.Н. Бессоновой заверяю:

Начальник отдела по работе с персоналом

Богомолова Е. В.



24 августа 2026 г.