

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Винницкой Елены Владимировны на диссертационную работу Парусова Андрея Игоревича «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению  $\beta$ -адреноблокаторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время болезни печени остаются серьезной проблемой здравоохранения в России и за рубежом. На сегодняшний день они занимают одно из основных мест среди причин нетрудоспособности населения и входят в десятку наиболее частых причин смерти.

Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким. По последним статистическим данным в мире насчитывается примерно 200 миллионов больных хроническими заболеваниями печени, около 30% из них составляет цирроз печени. Основными патогенетическими факторами в развитии ЦП являются некроз паренхимы, регенерация гепатоцитов, прогрессирующий фиброз и изменения сосудистого русла печени.

Портальная гипертензия является грозным осложнением цирроза печени и нередко приводит к летальному исходу больных. В последние годы обсуждаются принципы медикаментозной коррекции этого синдрома неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами, наиболее широко применение из которых получил пропранолол. Однако, до сих пор нет четких схем лечения, индивидуального терапевтического подхода к пациентам. Весомую роль в метаболизме пропранолола играет цитохром CYP2D6, полиморфизм гена

которого обуславливает большой диапазон терапевтического эффекта данного лекарственного средства.

Проблема влияния полиморфизма гена *CYP2D6* и его активности на эффективность лечения портальной гипертензии у больных циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами практически не изучена в Российской Федерации. В зарубежной литературе описано исследование, по результатам которого выявлена связь между эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6*, однако в данной работе применен инвазивный инструментальный метод контроля гемодинамического эффекта  $\beta$ -адреноблокатора (измерение градиента печеночного венозного давления), а размер выборки исследования крайне мал.

Все вышеперечисленное определяет актуальность и ценность диссертационного исследования Парусова А.И., целью которого стала оптимизация эффективности фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени с использованием фармакогенетических технологий. Это новое направление может стать предпосылкой к разработке персонализированного подхода к назначению пропранолола при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени, что повысит эффективность и безопасность его назначения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом формирования выборки пациентов (112 пациентов с циррозом печени в ретроспективной части исследования и 90 – в проспективной).

В ходе научной работы проведено комплексное обследование пациентов с применением необходимого количества современных клинических (сбор

жалоб и анамнеза, общий визуальный осмотр, измерение объема живота, перкуссия и пальпация живота с определением размеров печени и селезенки по Курлову) и лабораторно-инструментальных методов исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, эзофагогастродуоденоскопия, ультрасонография органов брюшной полости с использованием доплерографии воротной вены. Проводилось измерение размеров печени и селезенки с изучением их эхо-структуры, а также подсчет количества асцитической жидкости). Оценка эффективности терапии неселективным  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом осуществлялась с помощью измерения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены с использованием фармакогенетических технологий (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени).

Статистическая обработка проведена с применением методов описательной статистики, оценки достоверности непараметрического распределения данных, построения унивариативной логистической регрессионной модели (Microsoft® Excel 16.37, Statistica 10.0).

Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на полученных в ходе исследования клинических и лабораторно-инструментальных данных, логично вытекают из содержания работы.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертации Парусова А.И. показано, что несмотря на клинические рекомендации и наличие показаний к применению неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, назначение пропранолола пациентам с циррозом печени в клинической практике проводится не всегда корректно.

Для оценки портальной гемодинамики использован доплерографический метод измерения средней линейной скорости кровотока

воротной вены. Тот факт, что изменение данного ультразвукового параметра на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами происходит намного раньше уменьшения диаметра воротной вены, позволяет корректировать дозу пропранолола уже на ранних этапах лечения, повышая в конечном счете эффективность терапии больных циррозом печени.

Автором диссертационного исследования впервые определена степень эффективности пропранолола у пациентов с циррозом печени в зависимости от полиморфизма гена *CYP2D6* у пациентов российской популяции. Разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с использованием методов генотипирования по *CYP2D6*.

Данное направление в настоящее время является достаточно перспективным. На основе полученных данных могут быть актуализированы практические рекомендации по лечению больных циррозом печени и профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Автором дополнены мировые сведения об особенностях гемодинамического ответа у пациентов с различным генотипом по *CYP2D6*.

Выводы диссертации достаточно аргументированы и в полной мере соответствуют поставленным задачам. Заключение и практические рекомендации обоснованы полученными результатами.

Таким образом, достаточный объем исследования, современность и информативность примененных методов обследования пациентов, а также способов статистической обработки полученных данных свидетельствуют о достоверности и обоснованности положений и выводов диссертации.

## **Практическая значимость и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Парусовым А.И. подтверждена значимость измерения ультрасонографического критерия портальной гипертензии – средней линейной скорости кровотока воротной вены, а также определения ее динамики, как важного показателя эффективности терапии пациентов с циррозом печени.

Даны рекомендации по более точному подбору дозы неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола пациентам с синдромом портальной гипертензии, учитывая особенности фармакогенетики больного.

Результаты диссертационной работы Парусова А.И. могут быть использованы как в клинической практике врачами-терапевтами и гастроэнтерологами, так и включены в педагогический процесс на кафедрах медицинских ВУЗов и учреждениях последипломного образования.

Полученные автором научной работы данные в перспективе могут быть использованы в дальнейших исследованиях, посвященных данной тематике, и позволят повысить эффективность лечения больных циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация оформлена согласно традиционному плану в соответствии с современными правилами, изложена на 107 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам научной работы, результатам собственного научного исследования, два клинических примера, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 5 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 117 источника, из которых 38 отечественных и 79 иностранных авторов.

Во введении диссертации указана актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, определена его цель и задачи, отражены научная новизна и положения, выносимые на защиту, показан объем личного вклада автора в проведенную работу.

Первая глава (обзор литературы) посвящена этиологии, патогенезу, осложнениям цирроза печени, современной тактике фармакотерапии портальной гипертензии. Особая роль отведена роли цитохрома CYP2D6 в метаболизме неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов – препаратов выбора для патогенетического лечения синдрома портальной гипертензии.

Значительный объем и разносторонний анализ данных литературы подтверждает актуальность выбранной темы исследования, а также глубокую ориентированность автора в данном вопросе. Обзор литературы носит дискуссионный характер. Логично обоснована необходимость проведения научной работы.

Во второй главе (материалы и методы) дана характеристика пациентов с циррозом печени, описаны критерии включения и невключения, проиллюстрирован дизайн исследования, приведено описание клинических (сбор жалоб и анамнеза, полный физикальный осмотр пациента), лабораторных (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости с подсчетом диаметра и средней линейной скорости кровотока воротной вены, эзофагогастродуоденоскопия с визуализацией варикозно-расширенных вен пищевода и/или желудка а также определения риска кровотечения из них). Особое внимание уделено методу полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, который применялся для исследования полиморфизма гена *CYP2D6*. Подробно описана методика статистической обработки полученных данных.

Третья глава (результаты собственных исследований) разделена на две части научной работы: ретроспективную и проспективную. В первой части

проанализировано 112 историй болезни пациентов с диагнозом цирроз печени, проходивших стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы в период за три года. Автором показано, что корректное назначение врачами-терапевтами неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов больным циррозом печени происходило лишь в 8% случаев.

В проспективной части продемонстрирована оценка влияния полиморфизма гена *CYP2D6*\*4 на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени. Предложен и подробно описан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами с применением генотипирования по *CYP2D6*.

Клинические примеры, приведенным автором, украшают диссертацию и наглядно демонстрируют различие эффективности пропранолола у пациентов с различным генотипом по *CYP2D6*.

В заключении обобщены и проанализированы полученные результаты, сопоставлены с уже имеющимися в литературе данными.

Выводы и практические рекомендации отражают результаты проделанной работы, соответствуют поставленным задачам. Материалы диссертации изложены грамотно и корректно.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, в т.ч. 1 в перечне российских изданий, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования Scopus. Результаты исследования неоднократно обсуждались на научно-практических конференциях.

## **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации нет. Имеются незначительные стилистические недостатки, не снижающие достоинства диссертационной работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертационной работы Парусова А.И. на тему «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению  $\beta$ -адреноблокаторов» полностью отражает содержание диссертации и оформлен согласно принятым требованиям.

### **Заключение**

Диссертационная работа Парусова Андрея Игоревича на тему «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению  $\beta$ -адреноблокаторов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи: оптимизация эффективности фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами синдрома портальной гипертензии у больных циррозом печени, что имеет важное значение для таких областей медицины, как внутренние болезни и клиническая фармакология.

По своей актуальности, своевременности и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакциях Постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 г. № 426),



предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Парусов Андрей Игоревич – заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. – Внутренние болезни, 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент**

Руководитель научно-исследовательского  
отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
доктор медицинских наук  
(научная специальность  
14.01.04 – Внутренние болезни)

Винницкая Елена Владимировна

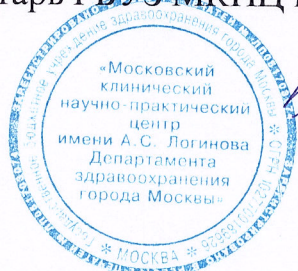
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Винницкая Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук Винницкой Елены Владимировны  
заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
к.м.н.

Косачева Татьяна Александровна



16 мая 2022г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6

Телефон: +7 (495) 304-30-39

e-mail: info@mknc.ru

Адрес официального сайта организации: <http://mknc.ru>