

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор Крихели Н.И.
« 23 » _____ 2022 г.



ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Парусова Андрея Игоревича на тему: «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению β -адреноблокаторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.18. – Внутренние болезни,

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Цирроз печени представляет собой хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание, протекающее в виде поражения паренхиматозной и интерстициальной ткани печени с некрозом и дистрофией печеночных клеток, узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, нарушением архитектоники органа и развитием печеночной недостаточности. Данное заболевание входит в число десяти основных причин смертности во всем мире и имеет высокую распространенность у лиц трудоспособного возраста. Лечение пациентов с циррозом печени длительное и дорогостоящее. Одним из главных проявлений цирроза является синдром портальной гипертензии, прогрессирование которого ведет к развитию ряда тяжелых осложнений и urgentных состояний. Основным компонентом патогенетической терапии этого синдрома является

неселективный β -адреноблокатор пропранолол. Четкой схемы назначения данного лекарственного средства пациентам с циррозом печени на сегодняшний день ни в отечественных, ни в зарубежных клинических рекомендациях нет. Предиктором эффективности терапии пропранололом может стать полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6*, ответственного за метаболизм всех β -адреноблокаторов. В настоящее время научные исследования по изучению данной проблемы малочисленны, их выводы достаточно противоречивы и требуют дополнения и уточнения.

Исходя из этого, диссертационная работа Парусова Андрея Игоревича, посвященная оценке влияния полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола с целью повышения эффективности лечения пациентов с циррозом печени с использованием современного фармакогенетического метода исследования, является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Полученные автором результаты и сформулированные выводы представляют интерес для научной и практической деятельности поскольку обладают научной новизной для современной гастроэнтерологии и клинической фармакологии.

В диссертационной работе Парусова А.И. на достаточной выборке с использованием корректных методов статистической обработки впервые в российской популяции определена степень эффективности пропранолола у пациентов с циррозом печени в зависимости от полиморфизма гена *CYP2D6*. Разработан алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами с использованием динамического ультрасонографического измерения средней линейной скорости кровотока воротной вены, а также методов генотипирования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) и фенотипирования по *CYP2D6*.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с гомозиготным генотипом *G/G1846* по полиморфному маркеру *CYP2D6*4* может наблюдаться наиболее оптимальный ответ на терапию пропранололом, чем у носителей гетерозиготного генотипа *G/A1846*. Впервые предложен критерий положительного гемодинамического ответа на пропранолол – увеличение линейной скорости кровотока портальной вены на $\geq 20\%$ от исходного на фоне непрерывной терапии неселективными β -адреноблокаторами.

Значимость полученных результатов для науки и клинической практики

Значение исследования для науки заключается в том, что Парусов А.И. впервые у пациентов российской популяции провел оценку эффективности терапии неселективным β -адреноблокатором пропранололом с помощью измерения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены, используя современный молекулярно-генетический метод диагностики – полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов в режиме реального времени. Автор определил отличия гемодинамического ответа на действие пропранолола у пациентов с разным генотипом по полиморфному маркеру *CYP2D6*4*.

Полученные диссертантом данные по изучению влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола вносят свой вклад в уже имеющиеся знания о фармакогенетике β -адреноблокаторов, что дает возможность модернизировать подход к персонализированной терапии больных циррозом печени.

Предложенный автором в ходе исследования алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β -адреноблокаторами является актуальным для профилактики развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии. Фармакогенетический метод исследования полиморфизма гена *CYP2D6* – полимеразная цепная реакция в режиме

реального времени – позволяет быстро и достоверно определить генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6*4*, что способствует индивидуальному подбору дозы пропранолола с учетом определения динамики средней линейной скорости кровотока воротной вены, что необходимо для практической деятельности.

Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в практическую работу врачей гастроэнтерологов, терапевтов и клинических фармакологов амбулаторного звена и стационаров.

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

Достоверность и обоснованность научной работы Парусова А.И. не вызывает сомнений и демонстрируется достаточной выборкой пациентов (112 пациентов с циррозом печени в ретроспективной части исследования и 90 – в проспективной), адекватными задачами исследования и выбором современных клинико-лабораторных и инструментальных методик. Статистическая обработка полученных результатов диссертационной работы проведена на высоком уровне с применением современных методов (тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, критерия согласия Пирсона (Chi-квадрат, логистическая унивариативная регрессия), которые позволяют оценить достоверность представленных данных. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации отражают суть выполненной научной работы и соответствуют полученным результатам.

Общая характеристика работы и оценка ее содержания

Диссертационная работа Парусова А.И. изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам научной работы, результатам собственного научного исследования, двух клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 5 рисунков и 18 таблиц.

Во введении отражена актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость. Обзор литературы основан на подробном анализе достаточного количества научных источников: 117, из которых 38 отечественных и 79 иностранных авторов. Вторая глава посвящена клинической характеристике исследуемой группы пациентов с циррозом печени, перечислены использованные методики, в том числе ультразвуковая доплерография, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени и высокоэффективная жидкостная хроматография с трехкврупольным масс-спектральным детектированием. В третьей главе отражена ретроспективная часть научной работы, в которой оценена корректность назначения врачами-терапевтами неселективных β -адреноблокаторов больным циррозом печени в клинической практике. 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 β -адреноблокаторами с применением динамического измерения средней линейной скорости кровотока воротной вены и генотипирования по *CYP2D6*. Два клинических примера наглядно демонстрируют возможность практического применения предложенного алгоритма. В заключении диссертант приводит обоснование полученных результатов, сопоставляет собственные данные с уже имеющимися в отечественной и мировой литературе. Выводы адекватно отражают суть проведенного исследования, практические рекомендации выполнимы и могут быть внедрены в практическую врачебную деятельность.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей гастроэнтерологов, терапевтов и клинических фармакологов в условиях поликлиники и стационара. Автором

диссертационного исследования рекомендовано проводить подбор дозы пропранолола больным циррозом печени не только с учетом показателей центральной гемодинамики (согласно современным гайдлайнам), но и с помощью динамического измерения средней линейной скорости кровотока воротной вены и генотипирования по *CYP2D6*. Определенная в ходе научной работы разница эффективности пропранолола у пациентов с разными генотипами по *CYP2D6* может стать достоверным предиктором положительного гемодинамического эффекта неселективных β -адреноблокаторов у больных циррозом печени.

Результаты диссертационной работы могут использоваться в учебной работе кафедр медицинских образовательных учреждений, как при подготовке врачей-ординаторов, так и при повышении квалификации врачей гастроэнтерологов и профессиональной переподготовке врачей-терапевтов.

Перспективным направлением для работы научно-исследовательских институтов и центров Российской Федерации по данной тематике является дальнейшее исследование роли полиморфизма гена *CYP2D6*4* в определении эффективности терапии неселективными β -адреноблокаторами пациентов с портальной гипертензией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационной работы представлены на 12 научно-практических конференциях. По результатам исследования 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.

Опубликованные работы в полной мере отражают основные положения диссертационного исследования, подтверждают обоснованность практических рекомендаций и выводов.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты, выводы и практические рекомендации.

Замечания по работе

Диссертационная работа оформлена в соответствии с современными требованиями и с применением достоверных методов статистической обработки данных.

Заключение

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

По актуальности, объему выполненного исследования, обоснованности научных положений и выводов представленная 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Парусова Андрея Игоревича на тему: «Синдром портальной гипертензии у больных циррозом печени: фармакогенетический подход к применению β -адреноблокаторов» обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, протокол № 3 от 17 марта 2022 г. и на

заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, протокол № 14
от 14 марта 2022 г.

Профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней и гастроэнтерологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук
(научная специальность
14.01.04 – Внутренние болезни)

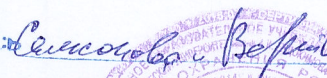

Самсонов Алексей Андреевич

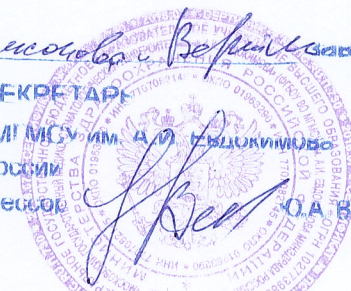
Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
Самсонов Алексей Андреевич

Заведующий кафедрой терапии,
клинической фармакологии и
скорой медицинской помощи
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
Заслуженный деятель науки,
профессор, доктор медицинских наук
(научная специальность
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)

Верткин Аркадий Львович

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
Верткин Аркадий Львович

Исполнитель: 
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
д.м.н., профессор  О.А. ВАСЮК



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Телефон: +7 (495) 609-67-00

e-mail: msmsu@msmsu.ru

Адрес официального сайта организации: <https://www.msmsu.ru>