

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Маевской Марины Викторовны

на диссертацию Шархун Ольги Олеговны «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни»

Актуальность темы исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является в настоящее время одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем современной медицины. Актуальность изучения НАЖБП, ее медико-социальная значимость определяется не только её высокой распространенностью, но и неблагоприятным прогнозом для выживаемости у этой категории больных, высокой частотой развития у них жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний. Наконец, до настоящего времени информированность врачей о НАЖБП является недостаточной, недооценивается ее клиническое значение, а рекомендации по стратегическим подходам к лечению НАЖБП остаются неоднозначными, и поэтому ведение пациентов сводится нередко к пассивному наблюдению за течением заболевания.

В настоящее время показано, что кроме ожирения ряд других факторов риска вносят существенный вклад в увеличение распространенности НАЖБП, в частности, речь идет о роли инсулинорезистентности (ИР) в формировании этого заболевания. Данные остаются противоречивыми, поскольку ИР рассматривается и как причина, и как следствие НАЖБП. При этом отсутствуют данные об особенностях метаболических нарушений у пациентов, имеющих НАЖБП и ИР, в сравнении с пациентами, имеющими только НАЖБП, что требует проведения дополнительного обследования.

Чрезвычайно широк интерес специалистов и к естественному течению НАЖБП. До сих пор нет четких данных о роли ИР в прогрессировании НАЖБП, а также количественной оценки прогностической значимости их сочетания в прогрессировании стеатоза и фиброза печени и в развитии кардиометаболических заболеваний. Актуальным вопросом является своевременная диагностика НАЖБП и тактика ведения пациентов с этой патологией. Экспертами в области изучения болезней печени был проведен обзор и анализ мировых публикаций по проблеме НАЖБП, на основе полученных данных было создано первое практическое руководство по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованное в 2012 году и обновленное в 2018 году. В последние годы появились Российские и Европейские рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП. Однако на настоящее время не определен четкий диагностический алгоритм и стандарты лечения этого заболевания. В настоящее время НАЖБП рассматривается в тесной связи с МС и его компонентами – абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензией. В свою очередь НАЖБП является не только дополнительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, как утверждается в последних исследованиях, определяет их исход даже в большей степени, чем исход самих заболеваний печени. В большинстве случаев развитие НАЖБП связывают с метаболическими факторами риска, что определяет развитие и прогрессирования сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и его проявлений. При этом до сих пор нет четких данных о клинических исходах и формировании коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП, имеющих ИР. Таким образом, дальнейшего изучения требует синергетический подход к метаболическим факторам риска НАЖБП и ИР с установлением причинно-следственных связей между ними.

В течение последних лет появились данные о патогенетических взаимосвязях между НАЖБП, ИР и поражением сердечной мышцы. В настоящее время накоплены данные о наличии определенных

гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБ]. Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными. Отсутствие проспективных продолжительных клинико-эпидемиологических исследований требует дополнительного изучения данного вопроса. Ранняя диагностика ИР у пациентов с НАЖБП является актуальной в связи с возможностью своевременной коррекции этого состояния и первичной профилактики кардиоваскулярной патологии, однако пока не существует четких рекомендаций по ведению пациентов с сочетанием НАЖБП и ИР. Все это определило цель и задачи настоящего исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется репрезентативностью выборки, строгим соблюдением дизайна, достаточным объёмом проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, использованием положений и критериев доказательной медицины. Работа выполнена в 3 этапа. На 1 этапе было проведено амбулаторное обследование 1985 пациентов в возрасте 20-65 лет (895 женщин и 1090 мужчин) по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования. По результатам первичного обследования были сформированные группы сравнения по двум основным критериям – ИР и НАЖБП. На 2 этапе пациенты этих групп были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методы исследования с целью определения показателей основных видов обмена веществ, а также состояния печени и сердечно-сосудистой системы. Через пять лет от начала исследования пациенты были приглашены для контрольного обследования. Точками контроля на 3 этапе являлись: динамика показателей углеводного

обмена и клинические исходы по критериям ВОЗ; динамика показателей липидного обмена и риск формирования атеросклероза по критериям ВНОК; лабораторно-инструментальная оценка состояния печени через 5 лет наблюдения; оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия); установленные клинические диагнозы и проводимое лечение (по данным амбулаторной карты пациента). В течение 5-ти лет пациенты получали различные варианты медикаментозной терапии. Из каждой группы наблюдения были выбраны пациенты, которые получали инсулиновые сенситайзеры и гепатопротекторы. Проведена оценка эффективности лечения. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, логистического регрессионного анализа. Первичная документация подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых журналах. Имеется патент на изобретение.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведена комплексная оценка кардиометаболических факторов риска, а также состояния печени у пациентов с НАЖБП и ИР в сравнении с пациентами с НАЖБП без ИР. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятной группой в отношении развития нарушений углеводного и липидного обменов, прогрессирования поражения печени является группа с НАЖБП в сочетании с ИР по сравнению с пациентами с НАЖБП без ИР, что подтверждается также большей частотой встречаемости метаболического синдрома в этой группе пациентов.

В работе продемонстрированы гепатокардиальные связи у пациентов с НАЖБП и ИР в виде развития дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции, раннего атеросклероза, реализующиеся формированием артериальной гипертензии и нарушения сердечного ритма в

течение 5 лет наблюдения. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования в исследовании была концентрическая гипертрофия левого желудочка сердца, на фоне которой чаще формируется артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма.

Установлено, что в основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция. При наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-функциональным нарушениям миокарда. НАЖБП становится предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Показано, что в развитии метаболической дисфункции миокарда важную роль играет комплекс механизмов, патогенетически связанных с ИР, метаболическими нарушениями и патологическими изменениями в печени. По результатам настоящего исследования сделан вывод, что у пациентов с НАЖБП и ИР изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка.

Доказана ведущая роль ИР и абдоминального ожирения в формировании НАЖБП, при этом шансы развития жирового гепатоза у пациентов с ИР выше, чем у пациентов с ожирением. Показано, что шансы формирования гепатоза у пациентов с ИР выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП. Впервые описаны в динамике через 5 лет клинические исходы у пациентов с НАЖБП и ИР в виде отдельных нозологических форм и их коморбидных сочетаний.

По результатам работы предложен простой и доступный Метаболический индекс, позволяющий на этапе скрининга с высокой чувствительностью выявить пациентов и сформировать группу риска, требующую дополнительного обследования для выявления НАЖБП и ИР.

Обосновано применение комбинации метформина и витамин Е у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и ИР и назначение монотерапии витамином Е у пациентов с изолированным НАСГ. Показана эффективность применения указанной терапии в течение 6 месяцев. Продемонстрирована значимость модификации образа жизни в лечении разных форм НАЖБП.

Предложен алгоритм рациональной диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и ИР с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-диагностической и профилактической деятельности Клиники АО «Медицина» и городской клинической больницы имени В. П. Демихова. На внутреннем сайте АО «Медицина» размещены калькуляторы расчета Метаболического индекса, индекса жирового гепатоза (Fatty Liver Index), индекса жировой ткани (Visceral Adiposity Index). Разработаны рекомендации для пациентов, представленные на «Школе здоровья» в Клинике АО «Медицина». Положения диссертационной работы включены в программу лекционного курса и практических занятий для врачей, проходящих обучение на сертификационных циклах по терапии и по семейной медицине.

Заключение. Таким образом, диссертация О. О. Шархун является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы понимания патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР, имеющей важное значение для внутренних болезней.

Диссертационная работа Шархун Ольги Олеговны на тему «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни», является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне и соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к докторским диссертациям.

По актуальности, новизне, значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Шархун Ольги Олеговна соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры пропедевтики внутренних болезней
института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Маевская Марина Викторовна
«15» сентября 2020г.

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
Телефон рабочий: +7 499 248 36 66
Телефон мобильный: +7 903 779 44 03
E-mail: mvmaevskaya@me.com

Подпись профессора Маевской М. В. заверяю

Ученый секретарь совета Университета,
д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна
«15» 01 2020г.