

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, доцента**

**Полуниной Татьяны Евгеньевны**

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 наиболее распространенным заболеванием печени в развитых странах, где очень часто встречаются основные факторы риска НАЖБП: центральное ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и метаболический синдром, что, несомненно, представляет собой большую проблему современности. По данным клинико-эпидемиологических исследований распространенность НАЖБП в России составляет до 37,3%. Патогенез НАЖБП до конца не изучен. В наиболее широко распространенной теории указывается на инсулинорезистентность (ИР), как на ключевой механизм, приводящий к стеатозу печени, а также, возможно, к стеатогепатиту. Однако до сих пор нет четких данных о роли ИР в течение и прогрессировании НАЖБП, а также количественной оценки прогностической значимости их сочетания в прогрессировании стеатоза и фиброза печени.

В настоящее время все больше исследований свидетельствуют о потенциальной роли НАЖБП в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, однако патогенетические связи остаются до конца неясными.

Актуальной медико-экономической проблемой является ранняя диагностика НАЖБП, так как, с одной стороны, раннее выявление затруднено в виду скудной клинической симптоматики, с другой стороны, эффективность терапии данного состояния высока именно на начальной

стадии. Трудности ранней диагностики также связаны с отсутствием четкого диагностического алгоритма. Поэтому весьма актуальной является проблема оптимизации алгоритмов диагностики и ведения пациентов с НАЖБП и ИР с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

### **Оформление диссертации и ее содержание**

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками, содержит 104 таблицы, 13 формул, состоит из введения, обзора литературы, описания используемых методов исследования и групп обследованных пациентов, 3 глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 275 источников, в том числе 126 отечественных и 149 зарубежных авторов.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, а также формулировки цели и задач исследования, изложены теоретическая и практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту. Первая глава, обзор литературы, посвящена описанию современных взглядов на НАЖБП у пациентов с ИР, общности механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома. Сделан акцент на патогенетические ассоциации НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, указывает на неуточненные позиции в понимании патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР.

Во второй главе представлен разработанный дизайн исследования, описаны критерии включения и исключения. Подробно изложены методы исследования, дана исчерпывающая клиническая характеристика группы в целом и исследуемые группы, которые были сопоставимы по основным сравниваемым характеристикам.

Результатам собственных исследований посвящены третья, четвертая и пятая главы. В третьей главе изложены эпидемиологические данные распространенности НАЖБП и ИР в исследуемой группе, факторы риска

возникновения и прогрессирования НАЖБП. Показано, что одной из главных особенностей формирования НАЖБП является не просто набор различных факторов риска, а синергизм их действия, взаимное влияние и потенцирование действия друг друга. Для оценки значимости и достоверности влияния синергетических факторов на риск развития НАЖБП был использован метод расчета отношения шансов и их 95%-ый доверительный интервал. Максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, т.е. у пациентов с ИР в 8,07 раза чаще развивается НАЖБП, чем у пациентов контрольной группы. У пациентов с абдоминальным ожирением шанс развития НАЖБП повышается в 6,24 раза, а с ожирением по индексу массы тела в 5,93 раза. Другие синергетические факторы были значимо меньше.

Четвертая глава посвящена интегральному анализу взаимосвязи НАЖБП с метаболическим синдромом и его компонентами. Показано, что распространенность метаболического синдрома максимальна в группе пациентов, имеющих НАЖБП и ИР – 44,8%. Для комплексной оценки метаболических факторов возникновения и прогрессирования НАЖБП в работе проанализированы прогностические индексы риска НАЖБП – индекс жирового гепатоза и индекс висцерального ожирения, показана их информативность и прогностическая значимость. В этой же главе проведена оценка сердечно-сосудистой системы и формирование гепатокардиальных связей у пациентов с НАЖБП и ИР, которые заключаются в изменении сферичности полостей сердца, формировании ремоделирования миокарда с развитием гипертрофических форм геометрии левого желудочка как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим, а также в возникновении диастолической дисфункции. С помощью метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии показано, что в основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция.

В пятой главе изложены результаты 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами с НАЖБП и ИР. Результаты работы легли в основу предложенных алгоритмов скрининга НАЖБП и ИР, дополнительного обследования и методов лечения

В главе посвященной обсуждению полученных результатов автор подводит итоги проделанного исследования, обсуждает полученные результаты, сопоставляя их с имеющимися литературными данными. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов. По результатам диссертационной работы сформулировано 10 выводов и 4 практические рекомендации.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и достоверность полученных результатов и вытекающих из них выводов обеспечена репрезентативной выборкой, детально спланированным дизайном и его строгим соблюдением. Полученные автором данные не вызывают сомнений, так как были использованы современные и информативные методы исследования, проведен детальный анализ комплексного обследования по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов. Статистическая обработка материала полностью соответствует современным требованиям к анализу материалов научных исследований. Достоверность результатов определяются также четкой формулировкой цели, в соответствии с целью корректно поставлены задачи. Проведен аргументированный анализ полученных результатов с учетом актуальных данных, имеющих в современной литературе по проблеме исследования.

Сформулированные в диссертации положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа данных обследованных пациентов и результатов выполненных исследований. Основные положения диссертации полно отражены в 29 научных работах, из

них 17 статей в рецензируемых журналах. Имеется патент на изобретение № 2493566 «Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности».

Результаты исследований доложены на российских и международных конгрессах.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная значимость работы, прежде всего, определяется выявлением гепатокардиальных связей у пациентов с НАЖБП и ИР в виде развития дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции, раннего атеросклероза. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования 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. 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. Обосновано применение комплексного лечебного подхода у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и ИР с проведением комбинированной патогенетической

медикаментозной терапии метформином и витамином Е в сочетании с изменением образа жизни.

Высокая практическая значимость обусловлена введением Метаболического индекса - показателя, позволяющего выявить пациентов из группы риска, требующих дополнительного обследования для выявления НАЖБП и ИР. Предложен алгоритм рациональной диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и ИР с учетом кардиометаболических факторов риска.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую и профилактическую работу Клиники АО «Медицина»: используется калькулятор расчета Метаболического индекса, разработаны рекомендации для пациентов с НАЖБП, представленные на «Школе здоровья» Клиники. Кроме того, результаты исследования включены в программу обучения врачей в рамках сертификационных циклов на кафедре терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

### **Заключение**

Диссертационная работа Шархун Ольги Олеговны на тему «Формирование кардиометаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы понимания патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с НАЖБП и ИР в виде развития метаболической миокардиальной дисфункции миокарда, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По актуальности, новизне, значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Шархун Ольги Олеговны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

