

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»,

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, доцент,
профессор кафедры пропедевтики внутренних
болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Полунина Татьяна Евгеньевна
«20» сентября 2020 г.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Телефон рабочий: +7 495 933 66 55
Телефон мобильный: + 7 916 924 32 17
E-mail: poluntan@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента Т. Е. Полуниной заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А. И. Евдокимова Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович
« » 20 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.
127473, г. Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр.1.
Тел. + 7 (495) 684 32 72; e-mail: 241K@msmsu.ru