

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента член-корреспондента Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора Трошиной Екатерины**

**Анатольевны**

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**

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем современной медицины. Совершенно очевидна широкая распространенность рассматриваемой патологии в популяции. Во многих странах НАЖБП встречается чаще, чем алкогольная болезнь печени и хронические вирусные гепатиты. В последние годы наметился существенный рост НАЖБП в тех странах, где она ранее наблюдалась редко, например, в Индии. В Российской Федерации распространенность НАЖБП по данным исследования DIREG-2 (2015г.) составила 37,3%, что позволило определить ее на первое место среди всех заболеваний печени. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь жирового перерождения печени с компонентами метаболического синдрома, что повышает риск развития в данной категории больных таких социально значимых заболеваний как сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет 2-го типа и т.д. Наконец, чрезвычайно высок интерес специалистов к естественному течению НАЖБП. Вопрос насколько доброкачественным

является это заболевание и какова его истинная «циррозогенность», остается до конца неизученным. До сих пор нет достаточно определенных данных о роли инсулинорезистентности (ИР) в течении и прогрессировании НАЖБП и развитии кардиометаболических осложнений. Актуальным вопросом является своевременная диагностика НАЖБП и тактика ведения пациентов с этой патологией. До настоящего времени не определен четкий диагностический алгоритм и стандарты лечения заболевания, 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.

Следует отметить также, что за последних лет появились данные о патогенетических взаимосвязях между НАЖБП, ИР и поражением сердечной мышцы, получены сведения о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБП. Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными. Таким образом, НАЖБП является актуальной проблемой современной медицины, далекой от окончательного решения. Эта патология печени остается предметом научных дискуссий, имеющих не только теоретический интерес, но и практическую направленность.

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

Для достижения цели и решения поставленных задач был разработан дизайн исследования. Исследование проводилось на клинической базе кафедры терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н. И. Пирогова Минздрава России – в поликлинике АО «Медицина» в течение 2009 – 2015 гг. в три этапа. 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. Автором проведён глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования; были использованы методы, принятые в современных клинических исследованиях: клинические, лабораторные, инструментальные.

Работа была 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**

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.

Показано, 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.

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.

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**

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. 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. По актуальности, новизне, значимости и достоверности полученных результатов, диссертационная работа Шархун Ольги Олеговна соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденное 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,  
член-корреспондент Российской академии наук,  
заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
по координации эндокринологической службы  
руководитель отдела терапевтической эндокринологии



Трошина Екатерина Анатольевна  
«20» сентября 2020г.

Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.  
Телефон рабочий: +7 499 124 35 02  
Телефон мобильный: +7 903 616 86 47  
E-mail: troshina@inbox.ru

Подпись член-корр. РАН, д.м.н., профессора Трошиной Е. А. заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Дзеранова Лариса Константиновна  
«20» сентября 2020г.