

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Комиссаренко Ирины Арсеньевны на диссертационную работу Цыгановой Юлии Вадимовны «Роль индексов и биомаркёров стеатоза печени в ранней диагностике неалкогольной жировой болезни печени», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.058.01 при ФГАОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова» Минздрава России по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) с конца XX века занимает лидирующие позиции среди наиболее распространённых хронических неинфекционных заболеваний печени.

Известно, что пациенты с НАЖБП гораздо чаще страдают артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, имеют фибрилляцию предсердий и другие виды аритмий, хроническую болезнь почек, апноэ во сне, колоректальный рак, остеопороз, псориаз, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и другие коморбидные патологии. Общность звеньев в механизме развития заболеваний различных органов демонстрирует его системность. Атерогенная дислипидемия при НАЖБП, являющаяся фактором риска эндотелиальной дисфункции и реноваскулярного повреждения, активация провоспалительных цитокинов, прокоагулянтных факторов и факторов роста, наблюдается уже на стадии стеатоза печени и ведёт к сердечно-сосудистым катастрофам.

Широкодоступная диагностика НАЖБП на стадии стеатоза печени позволила бы остановить каскад коморбидных патологий и увеличить качество и продолжительность жизни больных. Поиск неинвазивных высокоинформативных методов диагностики НАЖБП является целью настоящей работы. Соответственно, тема, выбранная автором исследования,

имеет несомненную актуальность и приоритетное значение для современной медицины.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Использованные автором методы исследования полностью отвечают поставленным цели и задачам. Диссертантом был проанализирован широкий спектр общеклинических лабораторных и инструментальных методов исследования (сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания, объективный осмотр, общий и биохимический анализы крови, липидограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости). Проведена оценка чувствительности и специфичности метаболического индекса, индекса висцерального ожирения, HSI, FLD-I. На основании собственной теории роли Wnt-сигнального пути в патогенезе развития НАЖБП диссертантом исследован уровень адипокина Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) в сыворотке крови. Сравнение исследуемых показателей проводилось путём оценки их корреляции с обозначенным здесь эталонным методом диагностики неалкогольного стеатоза печени – транзientной эластографией печени в режиме контролируемого параметра затухания.

Количество обследованных пациентов в работе было достаточным: обследовано 162 человека, из них 110 пациентов имели НАЖБП, 52 относительно здоровых участника были включены в контрольную группу. Группы исследования были однородными, сопоставимыми по полу и возрасту.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования. Проанализированы отечественные и зарубежные работы по теме диссертации и подготовлены необходимые публикации, отражающие основное содержание работы.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Научная новизна настоящего диссертационного исследования не оставляет сомнений. Анализ корреляции между комплексными физикально-лабораторными индексами НАЖБП и данными транзиентной эластографии в режиме контролируемого параметра затухания позволил определить наиболее информативные из потенциально «рутинных» индексов ранней диагностики НАЖБП.

Диссертантом обозначены некоторые дерматологические симптомы (ксантомы, ксантелазмы, себорейный дерматит, акне) в качестве признаков НАЖБП.

Участник сигнального Wnt-пути, белок из группы адипокинов SFRP4 предложен в качестве высокоинформативного маркера ранних стадий НАЖБП, что определило и теоретическое значение НАЖБП в виде уточнения патогенеза заболевания.

Достоверность результатов выполненных исследований представляется вполне убедительной и основывается на принципах научной доказательности.

### **Практическая значимость**

Полученные Ю.В. Цыгановой научные результаты имеют большую практическую значимость, поскольку открывают широкие горизонты разработки и последующего применения новых групп лекарственных препаратов с патогенетически обусловленной эффективностью. Практическое значение работы обусловлено и тем, что дополнительные факторы риска НАЖБП не только ускорят постановку диагноза НАЖБП, но и начальные стадии коморбидных НАЖБП патологий, что должно сопровождаться увеличением продолжительности жизни пациентов.

Наиболее ценно то, что установленные факторы риска пригодны для использования врачом первичного звена, оценивающим состояние здоровья наибольшего количества пациентов при первом обращении и регулярном диспансерном наблюдении.

### **Общая характеристика работы**

Во введении Ю.В. Цыганова грамотно обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Литературный обзор посвящен описанию известных факторов риска, звеньев патогенеза, клиническо-диагностических особенностей НАЖБП. В частности, изложена теория «множественных толчков», предложена гипотеза роли канонического Wnt-сигнального пути в патогенезе НАЖБП.

Во второй главе диссертантом подробно описаны материал и методы исследования. Дана детальная характеристика групп больных, подробно изложены критерии включения и невключения в исследование, логично изложен и графически продемонстрирован дизайн исследования. В третьей главе автор исчерпывающе изложил результаты поиска информативных клиничко-лабораторных биомаркёров и индексов НАЖБП. Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами, являются логическим итогом результатов исследования. Практические рекомендации значимы для профильного специалиста.

Список литературы оформлен согласно существующим требованиям ГОСТ.

Автореферат диссертационной работы Ю.В. Цыгановой полностью соответствует рукописи диссертации.

Диссертация изложена на 144 страницах, иллюстрирована 38 таблицами и 27 рисунками. Работа состоит из 4 глав: введения, обзора литературы, главы материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 284 источника литературы (84 отечественных и 200 зарубежных авторов).

### Общие замечания по Диссертационной работе

В целом, диссертационная работа производит благоприятное впечатление. Принципиальные замечания отсутствуют. Отдельные неточности и опечатки не снижают научно-практической значимости работы. Вместе с тем, при ознакомлении с диссертацией возникли вопросы, на которые в продолжение научной дискуссии хотелось бы получить ответы:

1) Патогенез НАЖБП, связанный с регуляцией сигнального пути Wnt и стимуляцией программированного апоптоза гепатоцитов, приводит, в большей степени, к прогрессированию стеатоза или фиброза печени?

2) Планируется ли использование антител к адипокину SFRP4 (анти-SFRP4) в дальнейших исследованиях?

3) Как проводился подбор маркера для исследования? Какие другие кандидаты-биомаркеры были изучены?

Данные вопросы носят характер уточнения и не умаляют достоинств работы и ценность представленных выводов.

### Заключение

Диссертация Цыгановой Юлии Вадимовны на тему «Роль индексов и биомаркеров стеатоза печени в ранней диагностике неалкогольной жировой болезни печени», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Тарасовой Ларисы Владимировны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, имеющей существенное значение для специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Указанные замечания имеют технический характер.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму выполненных исследований диссертационная работа соответствует требованиям п.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., №2650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и её автор Цыганова Юлия Вадимовна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент профессор кафедры терапии и профилактической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (по специальности 3.1.18. Внутренние болезни), профессор



**Комиссаренко Ирина Арсеньевна**

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.А. Комиссаренко заверяю.

Учёный секретарь Учёного совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор



**Васюк Юрий Александрович**

«В» мая 2023 г.

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

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

Тел.: 8 (495) 609-67-00 E-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru) Сайт: <https://www.msmsu.ru/>