

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Симоновой Жанны Георгиевны 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) является печёночным эквивалентом метаболического синдрома. В понятие «Метаболический синдром (МС)» входят многие коморбидные НАЖБП заболевания, наиболее грозные из которых – поражения сердечно-сосудистой системы, финальные этапы которых определяются как сердечно-сосудистые катастрофы (ишемические поражения головного мозга, миокарда и т.д.), которые долгое время занимают лидирующие позиции в общей структуре причин смерти по всему миру.

Состояние печени, как энергетического депо первого порядка, способно определить ранние стадии огромного патологического каскада изменений и, тем самым, профилактировать необратимые, калечащие, а, иногда, и фатальные осложнения МС.

Однако, методы ранней диагностики НАЖБП, а именно, неалкогольного стеатоза печени, крайне ограничены. Инструментальная диагностика, представленная транзиентной эластографией в режиме контролируемого параметра затухания, присутствует далеко не в каждой клинике, дорогостоящая и имеет ограничения по массе тела исследуемого. В то же время, ожирение – нередкое явление среди пациентов с НАЖБП.

Биопсия печени является весьма информативным методом диагностики неалкогольного стеатоза печени, но это инвазивная, болезненная,

потенциально опасная процедура, которую нельзя рассматривать, как рутинную в общей популяции.

Необходимы неинвазивные, доступные, высокоинформативные идентификаторы НАЖБП, применимые в широкой практике, поиск которых и является целью настоящей работы.

Очевидно, что тема, выбранная автором для исследования, безусловно, актуальна и представляет большой интерес для науки и практики.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Цыгановой Ю.В. базируется на достаточном количестве обследованных пациентов в рамках когортного исследования. Всего было обследовано 162 человека, из них 110 пациентов составили опытную группу с НАЖБП (56 мужчин и 54 женщины), 52 исследуемых вошли в контрольную группу (29 относительно здоровых мужчин и 23 женщины).

В работе использованы современные диагностические методы, включавшие оценку расчётных индексов неалкогольного стеатоза печени (метаболического индекса, индекса висцерального ожирения, HSI, FLD-I), результатов инструментальных исследований (ультразвукового исследования органов брюшной полости, транзиентной эластографии в режиме контролируемого параметра затухания, эластографии сдвиговой волной с эластометрией). Разнообразие и адекватность (соответствие поставленным целям и задачам) методов диагностики являются достоинствами настоящей работы.

Все положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Статистические методы обработки представлены на высоком уровне, что также обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и

практических рекомендаций. Практические рекомендации могут быть внедрены в лечебно-диагностическую практику терапевтов и гастроэнтерологов поликлинического звена, а также в учебный процесс. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, Scopus, были многократно представлены на отечественных и международных конференциях в устных и постерных докладах.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна работы Цыгановой Ю. В. не вызывает сомнений. Проведённый анализ корреляции расчётных индексов НАЖБП и данных, полученных при помощи транзистентной эластографии в режиме контролируемого параметра затухания, не имеет аналогов в литературе.

Весьма важным представляется определение значения ряда дерматологических изменений (ксантом, ксантелазм, себорейного дерматита, акне) в качестве патогномоничных физикальных симптомов НАЖБП.

В ходе работы исследован SFRP4 – адипокин, обладающий тропностью к тканям печени. Результаты настоящего исследования впервые определили роль SFRP4 как высокочувствительного маркера неалкогольного стеатоза печени при НАЖБП, способного идентифицировать изменения на ранних стадиях развития патологии.

Теоретическое значение работы заключается в уточнении патогенеза НАЖБП, а именно, установлении роли канонического (β - катенин-зависимого) Wnt-сигнального пути, регулирующего адипогенез и стимулированный апоптоз клеток в органах и тканях организма, в процессе развития жировой болезни печени.

Практическая значимость

Практическое значение результатов исследования заключается в установлении дополнительных метаболических факторов риска в алгоритме диагностики НАЖБП для врача первичного звена здравоохранения

(терапевта и гастроэнтеролога). В качестве дополнительных определены следующие факторы риска: повышение уровня значений физикального индекса ОТ/ОБ, комплексных индексов (МИ, ИВО, FLD-I, HIS) и концентрации адипокина SFRP4 в сыворотке крови. Весьма важно, что оценка информативности каждого фактора проводилась путём сопоставления его значений с показателем индекса стеатоза печени в ходе проведения ТЭ печени в режиме контролируемого параметра затухания, что подтверждает высокую информативность данных.

НАЖБП на сегодняшний день является диагнозом исключения, соответственно, требует большого количества времени и тестов, позволяющих исключить все другие возможные заболевания печени. Дополнение алгоритма позволит усовершенствовать диагностику НАЖБП и дать врачу первого контакта более точный инструмент выявления ранней стадии стеатоза печени, что приведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с данной патологией и уменьшению экономического бремени, связанного с лечением осложнений НАЖБП.

Общая характеристика работы

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

Во введении даны сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости исследования. Цель и вытекающие из нее задачи четко сформулированы, полностью реализованы в работе и нашли свое отражение в основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе диссертации автором представлен обширный обзор литературы по изучаемой проблеме, изложенный в пяти подглавах. Автор

подробно рассматривает эпидемиологию, факторы риска, особенности патогенеза, клиническо-диагностические особенности НАЖБП. Особое внимание уделено результатам исследований по поиску предикторов, потенциальных лабораторных и расчётных физикально-лабораторных маркёров НАЖБП как в отечественной литературе, так и в зарубежных источниках. В конце этой главы автор дает заключение, где указывает проблемы диагностики НАЖБП, требующие решения.

Вторая глава посвящена характеристике материального и методического обеспечения работы. Этот раздел свидетельствует о достаточном количестве клинического материала (52 относительно здоровых исследуемых и 110 пациентов с НАЖБП). Комплекс лабораторных и инструментальных исследований, предусмотренный в соответствии с целью работы, проведен на современном научном уровне. Полученные автором данные обработаны на компьютере адекватными методами вариационной статистики с применением параметрических и непараметрических методов анализа. Кроме того, применены методы бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с формированием ROC-кривой, что позволило сформулировать математическую модель, которая позволяет с достаточной достоверностью произвести расчет информативности изучаемых маркёров НАЖБП.

В третьей главе автором проведена идентификация доступных индексов ранней диагностики НАЖБП (неалкогольного стеатоза печени) с наиболее высокими показателями чувствительности, прослежена корреляционная связь между наиболее чувствительными физикально-лабораторными расчётными индексами неалкогольного стеатоза печени, кожными проявлениями, основными антропометрическими показателями, рутинными лабораторными показателями исследуемых пациентов и эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени.

Продемонстрирована высокая информативность SFRP4 в качестве маркёра ранней диагностики НАЖБП.

Обсуждение полученных результатов автор проводит, сопоставляя собственные результаты с данными литературы по этой проблеме, удачно сравнивая их.

Выводы конкретны, лаконичны, сформулированы в соответствии с поставленными задачами и полностью вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации содержат необходимые сведения для реализации их в практической работе.

Литературные источники, приведенные в конце работы, соответствуют теме диссертации. Список литературы оформлен по всем требованиям библиографии.

Автореферат полностью отражает все положения диссертации, корректно оформлен, таблицы и графики лаконично отражают результаты исследования. Диссертация соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Принципиальных замечаний к работе нет. Отмечены некоторые опечатки, не изменяющие смыслового значения материалов диссертационного исследования. После ознакомления с работой у оппонента возникло пожелание более прицельного изучения кардиоваскулярных симптомов и методов диагностики сердечно-сосудистых патологий, как коморбидных НАЖБП заболеваний. Данная рекомендация носит характер уточнения и не умаляет достоинств работы и ценность представленных выводов.

Заключение

Диссертация Цыгановой Юлии Вадимовны на тему «Роль индексов и биомаркёров стеатоза печени в ранней диагностике неалкогольной жировой болезни печени», выполненной 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 (медицинские науки). Указанные замечания имеют технический характер.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Ю.В. Цыгановой полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., N2650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021 г.,), предъявляемым к кандидатским диссертациям и её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной терапии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Кировский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук (по специальности 3.1.20. Кардиология), доцент

Симонова Жанна Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук, доцента Ж.Г. Симоновой заверяю.

Учёный секретарь Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Кировский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
к.ф.н., доцент

Агалакова Татьяна Борисовна

« 19 » мая 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: 610027, Кировская область, г. Киров, ул. К. Маркса, 112

Тел.: 8(8332) 64-09-76 E-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Сайт: <https://kirovgma.ru/>