

ОТЗЫВ

официального оппонента,

доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет), заведующего кафедрой терапии Института профессионального образования Павлова Чавдара Савова о диссертационной работе Алиевой Сауле Абусофияновны на тему «Клинические, лабораторные и генетические предикторы тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени» представленную на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы диссертации

Тема диссертационного исследования Алиевой Сауле Абусофияновны посвящена актуальной проблеме клинической медицины на современном этапе – особенностям течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Недавно прокатившаяся по миру пандемия COVID-19-инфекции выявила группы особенно тяжелого течения и исходов заболевания: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность. Естественное течение COVID-19-инфекции в обозначенных популяционных группах пациентов связано также и с тяжелыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом. Совершенно очевидно, что особый интерес в этом смысле занимает группа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в связи с ее широким распространением во всем мире, возможностью прогрессирования до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). НАЖБП часто выявляется у лиц с избыточной массой тела и иными компонентами метаболического синдрома. Сочетание же НАЖБП, как коморбидного компонента, у пациентов с COVID-19-инфекцией – практически

неизученное состояние с точки зрения особенностей течения инфекционного процесса с одной стороны, с другой – влияния самой инфекции на состояние печеночной функции. В связи с этим, изучение течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП – важнейшая научная и практическая задача, требующая своего решения в части изучения особенностей инфекционного процесса и поиска предикторов, определяющих тяжесть его течения и возможных исходов. Имеющиеся на этот счет весьма немногочисленные и разрозненные по дизайну и подходам работы, выполненные в основном за рубежом, не оценивают комплексно сочетание клинических и лабораторно-инструментальных результатов обследования у пациентов с НАЖБП, а генетические предикторы, определяющие тяжесть течения COVID-19 –инфекции в обозначенной популяции лиц практически не изучались в российской популяции.

Исходя из вышеизложенного тема диссертационной работы Алиевой Сауле Абусофияновны является актуальной и способствует оптимизации диагностических подходов и выработке предикторов, определяющих тяжесть течения у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП на госпитальном этапе.

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

В рамках работы проведено ретроспективное и проспективное исследование, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций которого подкреплена достаточным количеством клинического материала. В исследование включено 185 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 с наличием и без таковой НАЖБП.

Это позволило сформировать достаточные по объему группы сравнения и достигнуть статистической обоснованности полученных

результатов, полученных в процессе исследования в выделенных группах пациентов. Цели и задачи исследования сформулированы исходя из инструментальных, лабораторных и иных возможностей клинического центра, где выполнялось исследование. Дизайн исследования имеет четкую и логичную структуру.

Научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования. Выводы отражают поставленные в исследовании задачи, логично вытекают из материалов работы и подтверждены статистическими данными. Практические рекомендации являются логичными и научно обоснованными.

Диссертация выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет) Минздрава России.

Практическая значимость проведенного исследования подтверждается внедрением его результатов в работу городского бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница N12 им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы и Научно-клинического центра N2 «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, а также в практическую работу многопрофильного стационара НАО МУС г. Семейя Республики Казахстан.

Научная значимость подтверждается внедрением материалов работы в практическую работу кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И.Сторожакова лечебного факультета Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) в образовательном процессе студентов и ординаторов, а также в учебном процессе НАО МУС г. Семейя Республики Казахстан.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна представленной работы состоит в том, что впервые комплексно оценены клинические, лабораторные и генетические особенности пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19-инфекцией. В ходе исследования определен удельный вес пациентов с НАЖБП среди госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией. Результаты проведенной работы установили достоверную связь между степенью стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП и тяжестью течения COVID-19-инфекции.

В работе впервые изучена частота встречаемости генетических полиморфизмов гена PNPLA3 rs738409, IFNL3 rs12979860 и TLL1 rs17047200 у госпитализированных пациентов с различными клинико-лабораторными вариантами НАЖБП, госпитализированных по поводу COVID-19-инфекции, а также оценена их связь с тяжестью течения инфекционного процесса.

Установлено, что факторами, влияющими на тяжесть инфекционного процесса у пациентов с НАЖБП, являются возраст, мужской пол, индекс массы тела и коморбидный фон. Полученные в ходе исследования результаты научно обосновывают значимость оценки клинико-лабораторного и генетического статуса пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID-19-инфекцией.

Уровень написания работы полностью соответствует современному уровню знаний по данной проблеме и отражает хорошую ориентированность автора в обозначенной проблематике. Материал, изложенный в диссертационной работе, вносит новые данные в исследуемую тему. Соблюдена логическая структура изложения, знания обобщаются адекватно и грамотно, с хорошей стилистикой. Список литературы также отражает высокий уровень знаний по данной проблеме.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования позволили расширить и углубить знания о особенностях течения COVID-19-инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП. Полученные автором диссертационной работы данные позволили автору на основании проведенных диагностических исследований оптимизировать подходы обследования пациентов с НАЖБП, госпитализированных с COVID -19- инфекцией. Результаты исследования имеют большое практическое значение, так как позволяют прогнозировать тяжесть течения COVID -19- инфекции у госпитализированных пациентов с НАЖБП.

Личный вклад диссертанта

Диссертация является самостоятельной научной работой автора и представляет результаты его собственных наблюдений. Тема диссертации была выбрана автором совместно с научным руководителем, разработаны дизайн исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, а также методический подход к их выполнению. Определены положения, выносимые на защиту. Автор самостоятельно статистически обработал полученные данные. Также автором проводилась подготовка докладов и публикаций по теме диссертации. Рукопись диссертации и автореферата написаны лично автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования научно обосновывают необходимость организационных и диагностических мероприятий по активному выявлению НАЖБП как независимого фактора достоверно более тяжелого течения COVID -19-инфекции; необходимости оценки клиничко - морфологического варианта НАЖБП (простая жировая дистрофия, НАСГ, ЦП) пациента при поступлении в стационар с COVID -

19; оценки возраста, пола, уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, С-реактивного протеина в первые сутки госпитализации; оценки степени стеатоза и фиброза печени ; оценки ИМТ и индекса коморбидности; определения генетического полиморфизма гена PNPLA3 I148M.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 14 научных работах автора, включая 3 научные статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Содержание и оформление диссертации

Материал диссертационного исследования изложен на 106 страницах, проиллюстрирован 22 таблицами, 3 рисунками и 3 диаграммами. Работа выполнена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов и их обсуждением, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, в котором представлены 148 работ, из которых 15 отечественных и 133 зарубежных источника.

При изучении работы обращает на себя внимание высокий литературный уровень и академический стиль письма. Результаты представлены грамотно и лаконично, снабжены иллюстративным материалом, который помогает более точно отразить суть работы. Результаты собственного исследования демонстрируют внутреннее единство и представляют собой законченную и фундаментальную научную работу.

В главе «Введение» автор описывает общее состояние исследуемой проблемы, определяет научную новизну и практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту. Кроме того, автор обосновывает необходимость проведения своих исследований.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, где автор представляет анализ проведённых ранее исследований по теме диссертации. В данном разделе подробно изложены этиологические и патогенетические аспекты COVID-19 – инфекции и НАЖБП; клинические, лабораторные и иные исследования (включая зарубежные данные по генетическому профилю) и особенности течения COVID-19-инфекции у пациентов с НАЖБП. Представлены некоторые выявленные ранее факторы риска и их взаимосвязь с тяжестью течения инфекционного процесса. При этом автор подчеркивает, что некоторые зарубежные работы, опубликованные ранее иногда имеют противоречивые результаты. В конце обзора приводится логичное обоснование темы диссертационного исследования, с указанием нерешенных вопросов.

В Главе 2 представлены материалы и методы исследования; детально обозначен дизайн диссертационного исследования, дана общая клиническая характеристика пациентов, отобранных для исследования; приведены данные о проведенных клинико-лабораторных исследованиях; детально представлены сведения по статистическому анализу; дано обоснование выбранных вариантов полиморфизма генов-кандидатов.

В Главе 3 диссертационной работы автором представлены результаты собственного исследования и их обсуждение. Полученные данные достоверно свидетельствуют о достаточно высокой (выше, чем в обычной популяции) распространенности НАЖБП среди пациентов, госпитализированных с COVID-19-инфекцией. Подробно представлена клинико- лабораторная характеристика пациентов при поступлении, их результаты комплексного обследования в динамике. Дана оценка факторам риска у пациентов с НАЖБП, которые достоверно связаны с

тяжестью течения инфекционного процесса. Представлена распространенность генетического полиморфизма IFNL3_rs12979860, TLL-1_rs17047200, PNLPA3 rs738409 и их взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19-инфекцией.

В заключении автор обобщает результаты собственного исследования, анализируя и сопоставляя с данными других исследований, ранее описанных в мировой литературе.

Автор сформулировал 7 выводов, в которых суммировал все основные положения диссертационной работы, точно отражающие представленные результаты. Практические рекомендации, предложенные автором, могут быть эффективно использованы в практической деятельности врачей терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, врачей общей практики. Выводы и практические рекомендации не вызывают возражений, так как они логично вытекают из содержания работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако, при прочтении предлагается задать автору следующие вопросы:

1. Как было представлено соотношение форм НАЖБП – стеатоза, НАСГ, ЦП в I группе пациентов и имелись ли в этом смысле различия по сравнению с общепопуляционной распространенностью выше обозначенных клинико-морфологических вариантов НАЖБП?
2. Какую гепатопротекторную терапию получали пациенты с НАЖБП до возникновения у них COVID-19 –инфекции?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Алиевой Сауле Абусофияновны на тему «Клинические, лабораторные и генетические предикторы тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.

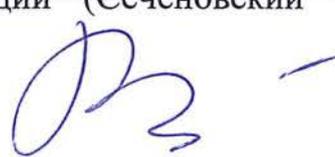
Внутренние болезни, является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным под руководством доктора медицинских наук, профессора Игоря Геннадиевича Никитина, и содержит новое решение актуальной научной задачи – оптимизации диагностических подходов у госпитализированных пациентов с COVID-19-инфекцией и сопутствующей НАЖБП.

Диссертация Алиевой Сауле Абусофияновны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в 7 редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), а сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор




Павлов Чавдар Савов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет) Адрес организации: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (495) 609-14-00
Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru