

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023

тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859

ИНН/КПП 7203001010/720301001

№ _____

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук, доцента Чесноковой Ларисы Валентиновны
на диссертационную работу Сучковой Елены Владимировны
«Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-
инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих
путей, эффективность комбинированной терапии», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность избранной темы определяется неуклонным ростом распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) практически во всех странах мира, среди всех групп населения. Важным представляется изучение региональных особенностей заболеваемости и её прогнозирования. Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время рассматривается как нозологическая форма хронического поражения печени невирусного генеза, представленная спектром морфологических изменений, включающих стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, которые развиваются у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Морфологическими критериями стеатоза, по признанному профессиональными ассоциациями мнению D.Torres и соавт. (2012

г.), является макровезикулярное накопление жира более чем в 5% гепатоцитов. Следует отметить, что развивающийся у данной категории пациентов неалкогольный стеатогепатит имеет отчетливую тенденцию к прогрессированию в цирроз и может приводить к гепатоцеллюлярной карциноме. Согласно литературным данным, до 80 % случаев криптогенных циррозов являются исходом НАЖБП, и именно НАЖБП в настоящее время стоит на третьем месте среди показаний для трансплантации печени в Соединенных Штатах Америки. Также, следует учитывать, что часть пациентов с криптогенным циррозом могли изначально иметь НАЖБП, однако на момент проведения биопсии имеющийся фиброз завуалировал имевший место стеатоз и признаки воспалительной инфильтрации. Лечение НАЖБП безусловно эффективнее на ранней стадии стеатоза, которую трудно диагностировать вследствие ее скудной и неспецифической клинической картины. В последние годы, благодаря внедрению неинвазивных лабораторных и инструментальных методов диагностики, растет количество больных с НАЖБП, диагноз которым поставлен на стадии стеатоза печени. Однако, данные о чувствительности и специфичности этих методов противоречивы. Изучение патологии жёлчевыводящих путей при НАЖБП и варианты медикаментозной ее коррекции представляется также перспективным в настоящее время.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Сучковой Е.В. отмечается последовательностью цели и задач, протокола исследования. Размер группы исследования (288 человек) является достаточным для реализации поставленных автором задач. Методы, использованные в работе адекватны, современны и отражают внутреннюю логику диссертационной работы. Наименование темы диссертации соответствует полученным лично соискателем новым научным результатам.

Все полученные данные обсуждены в контексте последних достижений отечественных и зарубежных исследователей. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам диссертационной работы

Достоверность и новизна результатов диссертации. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и полным соответствием

объема исследований критериям верификации нозологических единиц, отмеченных у обследованной группы. Сочетание используемых современных многомерных клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики направлено на формирование внутренней целостности диссертационной работы и логично вписывается в процесс комплексной оценки факторов.

Обработка полученного материала проведена в соответствии с поставленными задачами. В работе использовались пакет программ Statistica 6.1. и методы статистического прогнозирования. Трендовое моделирование проведено с целью оценить заболеваемость болезнями печени и жёлчевыводящих путей на ближайшие 5 лет. С помощью регрессионного анализа построены логистические модели для прогнозирования вероятности формирования НАЖБП и прогрессирования её до фиброза печени. Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона при нормальном распределении.

Научная новизна диссертации очевидна. Получены данные по заболеваемости болезнями печени при углубленном комплексном ретроспективном и проспективном анализе. Проанализированы и сопоставлены жалобы, особенности клинической картины, функциональные особенности гепатобилиарной системы, которые характеризуют НАЖБП на стадии стеатоза. Продемонстрирована при проведении биопсии высокая специфичность и чувствительность теста FibroMax для выявления степени стеатоза, воспаления и фиброза печени. Методики статистического анализа, использованные автором, подобраны в полном соответствии с протоколом и задачами исследования. Статистическая значимость и обоснованность полученных результатов исследования обеспечиваются большим количеством обследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза и подтверждением результатов неинвазивной диагностики выраженности стеатоза печени данными морфологического исследования. Рассчитана точка разделения вероятности формирования для диагнозов стеатоз и фиброз печени, что имеет большое значение в диагностическом процессе, создании плана обследования пациентов и влиянии на прогноз.² Автором разработана оригинальная концепция, согласно которой у больных с НАЖБП на фоне отсутствия клинических проявлений и изменений данных рутинных анализов нарушается функциональное состояние печени и жёлчевыводящих путей. При этом отклонения в результатах исследования гормонального фона подтверждают взаимосвязь функциональных

нарушений гепатобилиарной системы с метаболическими изменениями у больных стеатозом печени. Описан вклад гиперкортизолемии, гиперинсулинемии, гипогастринемии в развитие литогенных свойств жёлчи. Убедительно продемонстрирована целесообразность применения предложенной комбинированной терапии, влияющей на различные патогенетические аспекты формирования НАЖБП.

Оценка практической значимости. Диссертационное исследование, проведенное Сучковой Еленой Владимировной, имеет важное научное и практическое значение для углубления современных представлений о клинических и лабораторно-инструментальных особенностях функции гепатобилиарной системы у больных начальной стадии неалкогольной жировой болезнью печени.

Практическая значимость результатов исследования заключается в предложении методики применения комбинированной терапии, которая показала свою эффективность и безопасность у больных НАЖБП на стадии стеатоза; в разработанной системе прогнозирования по выявлению пациентов с риском формирования стеатоза и прогрессирования фиброза печени; в расчете точек разделения вероятности для диагноза стеатоз и фиброз печени, повышение которых требует проведения динамической гепатобилисцинтиграфии и многофракционного дуоденального зондирования; в установленной высокой заболеваемости болезнями печени и рассчитанном тренде, указывающим на рост заболеваемости болезнями печени в Удмуртской республике.

Оценка содержания диссертации, её завершенности. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В работе представлено 33 таблицы, 35 рисунков и 3 клинических примера.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертации опубликовано 53 печатных работы, из них 15 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Диссертация и автореферат Сучковой Е.В. оформлены в соответствии с принятыми стандартами, изложены последовательно и логично. Автореферат полно отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. Непринципиальное замечание по стилистике работы и досадным грамматическим ошибкам.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какую базисную терапию получали пациенты с ИБС и АГ? Включались ли статины и антикоагулянты в ее состав?
2. Чем, с Вашей точки зрения, обусловлен низкий уровень щелочной фосфатазы у пациентов по сравнению с показателями контрольной группы?
3. В работе Вы отмечаете, что у 41,5% - 73,7% пациентов были выявлены «желчно-пузырные симптомы». Что Вы вкладываете в понятие «желчно-пузырные симптомы»? Как Вы трактовали наличие этих симптомов?
4. В работе описано выявление жировой дистрофии гепатоцитов при проведении биопсии печени. Был ли выявлен фиброз и в каком проценте случаев?
5. Чем, по Вашему мнению, вызван рост общей и первичной заболеваемости болезнями печени в Удмуртской Республике?

Представленные вопросы не умаляют ценности диссертации, а лишь подчеркивают интерес к ней.

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертация Сучковой Елены Владимировны является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано новое решение научной проблемы комплексной клинико-лабораторной диагностики нарушения функции печени и жёлчевыводящих путей при неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза с предложением дифференцированной терапии. Все указанное выше позволяет считать работу Е.В. Сучковой полностью соответствующей требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, в редакции постановления Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор, Сучкова Елена Владимировна, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности – 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

Чеснокова Лариса Валентиновна

заведующий лечебно-профилактическим

отделением Университетской многопрофильной клиники,

доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни),

доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

19 марта 2018 года

Подпись д.м.н., доцента Л.В. Чесноковой заверяю,
ученый секретарь




С.В. Платицына

Адрес: 625023, Российская Федерация,
Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54
тел: 8 (3452) 20–21–97
e-mail: tgmu@tyumsmu.ru