

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Игнатовой Галины Львовны о научной и практической значимости диссертационной работы Быковой Г.А. на тему: «Клинико-лабораторные компоненты жировой болезни печени, кардиометаболических рисков и качества жизни у больных бронхиальной астмой с ожирением», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России о специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни».

### Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Быковой Г.А. посвящена изучению особенностей течения одного из клинических фенотипов бронхиальной астмы (БА) в сочетании её с ожирением и стеатозом печени. При этом особое внимание автор уделил роли и значимости данной клинической коморбидности в формировании сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков, а также влияние клинико-лабораторных компонентов БА и жировой болезни печени (ЖБП) на качество жизни больных.

Актуальность изучаемого вопроса не вызывает сомнений. Так в мире, и России в частности, наблюдается увеличение количества больных БА, среди них растёт и число лиц с ожирением. Именно поэтому в глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) уже выделен фенотип «БА с ожирением», характеризующийся рядом клинических и прогностических особенностей. Более того известно, что ожирение, как правило, сопровождается одной из самых изучаемых и обсуждаемых нозологий в современной гепатологии и клинической медицине – неалкогольной ЖБП (НАЖБП), что связано с её высокой распространенностью и медико-социальной значимостью (Ивашкин В.Т. с соавт., 2013, 2016; Bin G., 2016; Маев И.В. с соавт., 2017). НАЖБП сегодня рассматривается как междисциплинарное заболевание, являющееся одной из причин ка

развития цирроза печени с прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточностью, так и выступающее независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая системный атеросклероз, артериальную гипертензию, нарушения ритма сердца и ишемическую болезнь сердца, повышающих риск фатальных и нефатальных кардиоваскулярных катастроф в популяции.

И если работ, посвященных изучению сердечной гемодинамики, особенностям суточного профиля АД или коронарного атеросклероза у лиц с изолированными НАЖБП и БА в современной отечественной и зарубежной литературе опубликовано достаточно, то изучение патогенетических механизмов и клинико-лабораторных особенностей течения коморбидности НАЖБП и БА представлено в виде небольшого количества работ. И именно эта клиническая ситуация и стала предметом изучения автора диссертационной работы.

Актуальность исследования заключается еще и в том, что у данной когорты больных оценивались риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые и сегодня находится под особым вниманием не только медицинского сообщества, но и государственных структур. Поэтому тот акцент, который делает автор работы, изучая влияние БА и НАЖБП на кардиометаболические риски, является весьма своевременным и перспективным, в том числе и для дальнейшего развития обсуждаемой темы.

И, наконец, в контексте расширения представлений о фенотипе «БА с ожирением» изучение влияния инсулинорезистентности, степени выраженности висцерального жира и стеатоза печени на дыхательную функцию, представляет особенный интерес. Более того, на сегодняшний день практически отсутствуют данные исследований, в которых бы изучалась функция дыхания у пациентов с НАЖБП. При этом изучение и понимание особенностей фенотипа БА с ожирением в сочетании с НАЖБП в варианте стеатоза является крайне важным с практической точки зрения и

может способствовать в дальнейшем созданию рекомендаций по оптимизации диагностики, терапии и профилактике для данной коморбидной категории пациентов.

Таким образом, представленные выше обстоятельства, свидетельствуют о том, что изучение вопросов, обсуждаемых в диссертации Быковой Г. А., является актуальным и имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет не только представить клинико-лабораторные особенности сочетанного течения БА и НАЖБП, но и выделить дополнительные факторы, повышающие кардиометаболический риск, а также сформулировать рекомендации по совершенствованию методов диагностики и динамического наблюдения обсуждаемой категории больных, что соответствует принципам персонифицированной медицины.

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

Диссертационная работа выполнена на достаточном числе наблюдений: 1 этап - 657 пациентов, 2 этап – 57 больных, которые были разделены на 3 группы, согласно дизайну исследования, в зависимости от наличия НАЖБП. Диссертация содержит все традиционные разделы. Она состоит из введения, главы обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка используемой литературы, включающего 191 публикации, из них 104 отечественных авторов и 87 — зарубежных. Работа иллюстрирована достаточным числом рисунков (28) и таблиц (33), которые логично связаны с текстом работы. Цели и задачи соответствуют названию теме исследования, а выводы – цели и задачам. Методическое обеспечение работы построено на современных, доступных и актуальных способах

оценки состояния печени, функции внешнего дыхания, а также актуальных методах оценки метаболического статуса пациентов. Выбранные методы исследования, а также набор критериев статистической оценки полученных результатов позволили автору решить все поставленные задачи в контексте основной цели работы. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы и логичны.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты проведенного исследования дополняют и расширяют представление о фенотипе БА с ожирением. Новизна основных положений работы заключается в том, доказано влияние бессимптомно протекающего стеатоза печени на клинические и патогенетические особенности БА с ожирением. Впервые на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов установлено, что у больных с БА с ожирением и НАЖБП тяжесть БА выше, чем у лиц без стеатоза печени. Кроме того, установлено снижение спирометрических показателей пропорционально нарастанию степени стеатоза печени. Также автором были выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на выраженность кардиометаболических рисков (КМР) у лиц с БА, ожирением и НАЖБП, которыми стали: женский пол, инсулинорезистентность, дислипидемия IV тип, дисфункция эндотелия, степень стеатоза печени, степень выраженности висцерального ожирения, модифицированный индекс Тиффно.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций по диссертационному исследованию несомненна, так как в работе были использованы современные неинвазивные методы диагностики. Реализованные в диссертационной работе исследовательские и

диагностические методы проведены и интерпретированы в соответствии с актуальными национальными и международными рекомендациями.

### **Значимость для науки и практики полученных авторов результатов**

Результаты работы Быковой Г. А. имеют непосредственное отношение к практической медицине. Получены данные, позволяющие значительно расширить имеющиеся представления о патогенезе БА с ожирением ассоциированной с НАЖБП. Автор продемонстрировала, что, при обсуждаемой коморбидности формируются определенные неблагоприятные гомеостазиологические компоненты, а именно: инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, системное воспаление и избыток висцерального жира, что в свою очередь способствует развитию сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и формированию низкого качества жизни пациентов с обсуждаемым фенотипом заболевания.

Практическая ценность работы определена рекомендациями автора о необходимости иного подхода в профилактическом диспансерном наблюдении как по бронхиальной астме, так и по жировой болезни печени. С целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа необходимо проведение скринингового исследования 2 раза в год, а также исключение стеатоза печени, дисфункции эндотелия и инсулинорезистентности. Автор представила алгоритм ведения данной когорты пациентов, который может быть реализован специалистами в реальной клинической практике.

Таким образом, результаты представляемого диссертационного исследования могут найти широкое применение в работе терапевтической и специализированной гастроэнтерологической службы амбулаторного и стационарного профиля.

## Оценка содержания диссертации, её завершенность, публикации автора в научной печати

Структура диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и отражает последовательность решения всех поставленных задач.

В «Введении» обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, практическая значимость работы, уровень внедрения, выделены положения, выносимые на защиту. Цель работы сформулирована ясно и четко, обозначенные задачи вытекают из поставленной цели и полностью раскрыты в ходе диссертационного исследования.

В «Обзоре литературы» автор обстоятельно анализирует литературные источники, посвященные современным представлениям о БА и НАЖБП, патогенезе и патофизиологии, в том числе автор описывает состояние вопроса о взаимосвязях БА и НАЖБП и о возможностях рассмотрения данных не кардиологических нозологиях через призму кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков. Диссертантом также изложены как бесспорные, так и проблемные вопросы изучаемой темы.

Во второй главе автор детально описывает дизайн исследования, критерии отбора пациентов, принципы их последующего распределения на группы. Автором собрано, систематизировано, статистически обработано и детально проанализировано большое количество материала (657 пациентов - на этапе отбора, из них 57 человек + 28 больных с НАЖБП прошли комплексное обследование). Достаточный объем пациентов, в том числе, собранного автором лично, а также высокий методологический уровень исследования позволили автору решить поставленные задачи. Для повышения достоверности полученных результатов, представлены данные по репрезентативности выборки больных, указана величина мощности исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований,

продемонстрированы и обсуждены основные клинико-лабораторные и инструментальные особенности БА и НАЖБП. Дополнительно автор представил результаты логистической регрессии, позволившие выделить факторы, ассоциирующиеся с кардиометаболическим риском у пациентов с БА и НАЖБП.

В заключительном разделе рукописи рассмотрены и проанализированы все данные, полученные согласно поставленной цели и задачам исследования. Проведен сравнительный и обобщающий анализ результатов, что позволило в итоге автору сформулировать выводы и практические рекомендации.

Личный вклад автора в результаты диссертационной работы очевиден и заключается в формировании групп наблюдения, подборе современных клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования, консультировании всех пациентов, интерпретации полученных данных.

По теме исследования автором опубликовано 9 работ, из них 3 – в изданиях, рекомендуемых ВАК. Все они с достаточной полнотой освещают основные результаты и положения диссертационной работы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 138 страницах компьютерного текста.

К несомненным достоинствам работы относится актуальность темы исследования, современный и адекватный набор лабораторных и инструментальных методов диагностики, примененный корректный пакет статистических программ не только для обработки полученных результатов, но и для логического факториального анализа.

Автореферат диссертации полностью отражает ключевые разделы диссертационного исследования.

В процессе рецензирования работы возникли уточняющие вопросы, на которые хотелось бы получить ответ от автора:

1. Почему из всех существующих фенотипов НАЖБП Вы выбрали только стеатоз печени как критерий включения в вашу основную группу наблюдения?
2. Какие Вы видите перспективы по использованию результатов Вашего исследования для современной пульмонологии, так как основной объект исследования в Вашей работе были лица с БА?
3. В чем принципиальные отличия предлагаемых Вами практических рекомендаций по Д-наблюдению за пациентами с БА и ожирением, в сочетании со стеатозом, по сравнению с действующими порядками по Диспансеризации взрослого населения?

### Заключение

Диссертационная работа Быковой Галины Александровны «Клинико-лабораторные компоненты жировой болезни печени, кардиометаболических рисков и качества жизни у больных бронхиальной астмой с ожирением» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по изучению клинического фенотипа «бронхиальная астма с ожирением» с представлением патогенетических особенностей в течении заболевания в случае ассоциации её с бессимптомно протекающим стеатозом печени, представляя при этом особый риск кардиометаболических нарушений, что в целом имеет существенное значение для клинической медицины, а именно для внутренних болезней.

По актуальности цели научного исследования, решаемым согласно ее задачам, адекватному методическому обеспечению, стилистике и объему представленных материалов, научной новизне полученных результатов и основанных на них выводов, а также степени практической значимости,



диссертационная работа Быковой Г. А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ № 1024 от 28.08.2017 г.), а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
(14.01.04 – внутренние болезни)

Галина Львовна Игнатова

Заведующая кафедрой терапии института  
Дополнительного профессионального образования  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный  
Медицинский университет Минздрава России  
Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64  
Тел.: 83517428257  
Факс: 83517426640  
e-mail: iglign@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Игнатовой Г.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»



« 15 »

ноября

2019