

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук Симоновой Жанны Георгиевны о научной и практической значимости диссертационной работы Лю Кристины Мишевны на тему: «Особенности метаболических нарушений и состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их ассоциированном течении», 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 по специальности 14.01.04 - «Внутренние болезни».

### **Актуальность избранной темы**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) считается самым часто диагностируемым заболеванием органов пищеварения. Показатель распространенности ГЭРБ за последние 20 лет увеличился на 50%, варьируя в различных регионах от 2,5% до 51,2%, в среднем в мире составляет 14,7%. По данным исследования MERGRE распространенность ГЭРБ в России соответствует 13,3%.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последнее десятилетие стала ведущей причиной хронических заболеваний печени. Распространенность НАЖБП в мире соответствует 25,24%. Прирост НАЖБП в сравнение с 2005 к 2010 году по данным Z. Younossi et al. составил 10%. В дальнейшем предполагается, что число случаев НАЖБП возрастет еще на 21% с 83,1 млн. (2015 год) до 100,9 млн. (2030 год). При этом распространенность НАЖБП составит 33,5%. В России по данным исследований DIREG 1 и DIREG 2 показатель увеличился за период с 2007 по 2015 г. на 11% и в 2015 году уже достиг 37,3%. Стеатоз печени способствует состоянию системного воспаления, предрасполагающему к сердечно-сосудистой патологии, сахарному диабету, хронической болезни почек и синдрому обструктивного апноэ сна.

Имеющиеся эпидемиологические данные, негативное содружественное влияние каждого из заболеваний, этиопатогенетические механизмы актуализируют исследовательский интерес к взаимосвязям ГЭРБ, НАЖБП с состоянием сердечно-сосудистой системы.

Вопросы, возникающие при ассоциативном течении заболеваний ГЭРБ и НАЖБП, с позиций взаимной отягощенности и/или воздействия общих факторов риска, а также их влияния на функциональные параметры сердца и сосудов остаются до конца не изученными.

В этой связи проведенное диссертантом комплексное исследование представляет несомненный интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане, во многом определяя решение сложных и насущных прикладных задач. К. М. Лю, выполнив большой объем разноплановых исследований, определила особенности «монозаболеваний» и сочетанного течения ГЭРБ и НАЖБП, дала оценку их самостоятельному и комбинированному влиянию на состояние сердечно-сосудистой системы в разрезе пятилетнего периода наблюдения.

Таким образом, заявленная автором цель – изучить основные показатели, характеризующие метаболические изменения и особенности сердечно-сосудистой системы у лиц с ГЭРБ и НАЖБП при их изолированном и сочетанном течении, – представляется весьма актуальной и соответствующей специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

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

Диссертационная работа имеет продуманный дизайн, грамотно сформулированную гипотезу, цель и задачи исследования. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается как объемом исследований, так и их уровнем, обеспеченным достаточным арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, основаны на результатах проведенной исследовательской работы и современного математического анализа. Выводы и практические рекомендации в



достаточной степени аргументированы и соответствуют заявленной цели и задачам.

Материалы диссертации отражены в 8 печатных работах, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для опубликования результатов по кандидатским диссертациям. Результаты работы достаточно полно доложены на ряде российских конференций и конгрессов.

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

Диссертационное исследование проведено на достаточном количестве пациентов с применением современных доступных воспроизводимых методов лабораторно-инструментального обследования больных. Автором обследованы 120 пациентов НАЖБП и ГЭРБ, которые были распределены на четыре группы в зависимости от изолированной и коморбидной патологии, а также группа практически здоровых лиц. Автором проанализированы 178 источников литературы (77 - отечественной, 101 - зарубежной), абсолютное большинство которых – это издания 5 последних лет. Статистическая обработка данных проведена с использованием современных и адекватных методов медицинской статистики. Проведен дискриминантный анализ с установлением классификационных признаков для математического моделирования. На основании многопланового обследования пациентов расширено представление о ГЭРБ и НАЖБП как приобретенных заболеваниях, ассоциированных с различными метаболическими расстройствами. Доказана патогенетическая основа, позволяющая обсуждать данные заболевания в случае их ассоциированного течения как коморбидное состояние, базирующееся на формировании у пациентов дислипидемии, инсулинорезистентности, субклинического воспаления и гуморально-вегетативных нарушений. Представлены и объяснены варианты функциональных нарушений в состоянии сердечно-сосудистой системы у лиц с мононозологиями и при их сочетании,

способные формировать предпосылки для структурных кардиоваскулярных изменений, включая риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель и задачи исследования сформулированы логично и понятно, выводы и рекомендации полностью отражают результаты проведенной работы.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы Лю К.М. обусловлена достаточным объёмом и репрезентативностью выборки, тщательным формированием изучаемых групп согласно критериям включения и исключения, применением современных методов обследования и статистического анализа. Основные результаты работы неоднократно доложены и обсуждены на заседании терапевтических кафедр, научных конгрессах и конференциях с международным участием.

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

Практическая значимость не вызывает сомнений. Ее результаты могут быть использованы в практике гастроэнтерологических и кардиологических отделений. Автором предложены и обоснованы рекомендации обследования больных. С целью выявления модифицированных и не модифицированных факторов риска у пациентов с изолированной НАЖБП и группой пациентов с коморбидной патологией ГЭРБ и НАЖБП рекомендуется один раз в шесть месяцев проводить профилактическое обследование включая оценку липидного профиля, уровня СРП и ИР, проведение СМАД и СМ - ЭКГ по Холтеру, оценку висцерального жира по доступным методикам. Проводить оценку по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных СС-событий по Фрамингемской шкале. Диссертантом предложен математический метод, позволяющей на практике прогнозировать появление АГ и (или) ИБС задолго до клинической манифестации ССЗ у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП.



## **Оценка содержания диссертации, её завершённость, публикации автора в научной печати**

Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводу практических рекомендаций. Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. Дальнейшее изложение фактического материала выполнено стройно и последовательно в соответствии с этими формулировками.

Обзор научной литературы включает анализ 178 источников, в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Глава обзор литературы состоит из соответствующих разделов, каждый из которых представляет имеющиеся в мировой и российской литературе сведения по основным направлениям исследования диссертанта.

В главе «Материалы и методы» автором представлен дизайн исследования с подробным изложением использованных методов обследования. Описанные клинические и лабораторно-инструментальные методы, а также способы статистической обработки являются вполне современными и адекватными поставленным задачам.

Главы 3,4,5 посвящены изложению и обсуждению полученных автором собственных данных. Они написаны хорошим литературным языком. Так представлены особенности метаболического профиля обсуждаемых пациентов, приведены интерпретации шкал сердечно-сосудистого риска и проведения дискриминантного анализа для оценки возможности формирования артериальной гипертензии на 5-летнем отрезке наблюдения. Статистические расчеты математически обосновывают выявленные изменения, демонстрируют прогностическую ценность предлагаемых параметров. В заключительной части диссертационной работы обобщены все

полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационное исследование проведено на достаточном количестве пациентов с применением современных доступных воспроизводимых методов лабораторно-инструментального обследования больных. Достаточный высокий методологический уровень исследования позволили автору решить поставленные задачи. В работе представлена величина мощности исследования. Проведен сравнительный и обобщающий анализ результатов, что позволило в итоге автору сформулировать выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертации отражены в 8 печатных работах, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для опубликования результатов по кандидатским диссертациям. Результаты работы достаточно обсуждены в виде докладов на нескольких российских конференциях и конгрессах.

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

Основными достоинствами работы являются ее актуальность, грамотный детальный анализ литературных и собственных данных, многогранный объем выполненных исследований, важное практическое значение. Применен корректный пакет статистических программ для обработки полученных результатов и для логического факториального анализа.

Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 178 страницах компьютерного текста. Помимо промежуточных резюме в каждой главе собственных исследований, в «Обсуждении» автор подводит итог и обобщает полученные результаты. Формулировки выводов в полной мере соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертации полностью отражает ключевые разделы диссертационного исследования.

### **Соответствие диссертационной работы паспорту специальности**



Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.04. –внутренние болезни:

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.
2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.
3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.
4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия.
5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

1. Замечания: автореферат (стр. 18) в разделе «Практические рекомендации»: Практические рекомендации 2 лишь конкретизируют и уточняют Практические рекомендации 1.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

На основании изучения диссертационной работы возникли уточняющие вопросы, на которые хотелось бы получить ответ от автора:

1. Какие методы диагностики использовались для верификации НАЖБП, и конкретно для подтверждения стеатогепатита?

2. В исследовании были ли больные с внепищеводными проявлениями ГЭРБ?
3. Период наблюдения за больными составил 5 лет. Возникает вопрос: какая терапия (медикаментозная) проводилась пациентам с эрозивными формами ГЭРБ, со стеатогепатитом? Какая конкретно терапия была проведена больным с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП? И какие изменения в терапии больных ГЭРБ+НАЖБП были отмечены у пациентов за период наблюдения?
4. В группах с изолированной НАЖБП, с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП имелись ли пациенты, которые получали статины?
5. За пятилетний период наблюдения при сочетании ГЭРБ и НАЖБП у пациентов была ли выявлена положительная динамика в отношении коррекции веса (соответственно ИМТ)?

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Лю Кристины Мишевной «Особенности метаболических нарушений и состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их ассоциированном течении», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему с решением комплексной терапевтической задачи изучить основные показатели, характеризующие метаболические изменения и особенности сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени при их изолированном и сочетанном течении.

По объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости она соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного



постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Лю Кристина Мишевна достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,  
доцент,  
профессор кафедры  
госпитальной терапии ФГБОУ ВО  
«Кировский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России



Жанна Георгиевна Симонова

Место работы:

профессор кафедры госпитальной терапии  
ФГБОУ ВО «Кировский государственный  
медицинский университет»

Почтовый адрес:

610998, г.Киров, ул.К.Маркса,112,

Тел : (8332) 64 09 76

e-mail: [med@kirovgma.ru](mailto:med@kirovgma.ru)

Подпись профессора кафедры  
госпитальной терапии Симоновой

Жанны Георгиевны заверяю:

Начальник отдела кадров

Дата 11.05.2021

