

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Долгушиной Анастасии Ильиничны о диссертации Сучковой Елены Владимировны на тему «Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

I. Актуальность избранной темы

Все возрастающий интерес к многогранной проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) прежде всего объясняется ростом частоты этого состояния. Так, по данным клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в России, распространенность НАЖБП среди обследованных пациентов составляет 27% [Ивашкин В.Т., 2007]. Помимо этого НАЖБП может играть потенциальную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессировать до цирроза печени.

Механизмы патогенеза НАЖБП сложны и остаются предметом дискуссий. Многочисленные исследования демонстрируют роль различных нейрогормональных регуляторных факторов как в развитии НАЖБП, так и генезе желчнокаменной болезни (ЖКБ). Отдельные исследования посвящены изучению состояния желчевыводящих путей и состава желчи при стеатозе печени и их связи с метаболическим синдромом. Однако отсутствует интегральная комплексная оценка клинико-лабораторных показателей, гормонального статуса и билиарной функции на ранних стадиях жирового гепатоза, а также прогностическая оценка роли данных параметров в формировании фиброза печени. Помимо этого, углубленное исследование функционального состояния гепатобилиарной системы не только уточняет механизмы прогрессирования НАЖБП, но и способствует разработке наиболее эффективных подходов к лечению пациентов со стеатозом печени и профилактике желчного камнеобразования. В связи с этим, представленная Сучковой Е.В. на рассмотрение диссертационная работа «Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии» является актуальной.

II. Степень обоснованности научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности полученных в рецензируемой работе результатов определяется советующим дизайном диссертационной работы, достаточным количеством исследуемых (288 человек, в работе приведен расчет мощности исследования). Для реализации поставленных цели и задач применены современные, информативные и адекватные методы исследования с приемлемыми основными операционными характеристиками (чувствительность, специфичность). Выводы и рекомендации резюмируют проведенное исследование и отражают его основную гипотезу.

III. Достоверность и новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается четко сформулированным дизайном исследования. В работе подробно описаны критерии включения и не включения. Применённый статистический аппарат для анализа и интерпретации полученных результатов адекватен.

Научная новизна, прежде всего, определяется сформулированной концепцией о снижении функциональной активности печени и изменении моторики желчевыводящих путей на стадии НАЖБП, которая взаимосвязана с изменением гормонального статуса (гиперкортизолемиа, гиперинсулинемия, гипогастринемия). Полученные данные позволили аргументировать целесообразность применения лекарственных препаратов, влияющих на различные патогенетические аспекты формирования НАЖБП и разработать с применением метода регрессионного анализа методику для оценки вероятности формирования неалкогольного стеатоза и прогрессирования фиброза печени. Впервые установлено, что стратификация риска НАЖБП на стадии стеатоза возможна по значению индекса массы тела и коэффициенту атерогенности, а развитие фиброза - на уровне триглицеридов и инсулина в сыворотке крови. Несомненной значимостью обладают данные о заболеваемости болезнями печени по Удмуртской Республике.

IV. Значимость для науки и практики

Научно-практическая значимость диссертационной работы Сучковой Е.В. определяется несколькими пунктами. Полученные данные расширяют представления о патогенезе НАЖБП и желчнокаменной болезни; позволяют при использовании клинических, лабораторно-инструментальных методов определять прогностические критерии вероятности развития НАЖБП на различных стадиях; оценивают терапевтическое действие комбинированного

назначения урсодезоксихолевой кислоты, аторвастатина и метформина; прогнозируют заболеваемость болезнями печени в Удмуртской Республике.

V. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенного исследования рекомендованы к более широкому внедрению в работу амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждений. Разработанные методы диагностики и лечения НАЖБП внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений г. Ижевска (городская клиническая больница №8, городская клиническая больница №6, городская клиническая больница №1 и др.). Издано 2 информационно-методических письма на уровне МЗ Удмуртской Республики для врачей по материалам диссертации.

VI. Оценка содержания диссертации, ее завершённость

Диссертация изложена на 200 страницах, написана по традиционному плану. Диссертация состоит из введения, в котором отражены все необходимые позиции, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 334 наименований, в том числе 176 отечественных и 158 зарубежных публикаций. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами, 35 рисунками, включает подробное описание трех клинических случаев.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность выбранной темы, научную и практическую значимость исследования, чётко формулирует цель и задачи, даёт сведения о структуре диссертации и своих публикациях.

Обзор литературы выявляет глубокое знание и понимание автором существа разбираемых проблем. Дано современное представление об эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении НАЖБП. Знакомство с обзором литературы логично подводит читателя к обоснованию цели и задач предпринятого исследования.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования с детальным описанием используемых в работе методов, включая методы оценки функционального состояния гепатобилиарной системы, гормонального статуса и статистической обработки.

В третьей главе изложены результаты собственных исследований по распространенности болезней печени в Удмуртии. Данные о настоящей и прогнозируемой заболеваемости позволяют обосновать актуальность проводимого далее исследования.

В четвёртой главе диссертант изложил результаты оценки клинического состояния гепатобилиарной системы при НАЖБП. Подробно

представлены жалобы, данные анамнеза и объективного исследования у пациентов со стеатозом. Проведено сравнительное исследование неинвазивных методов оценки фиброза (технологии «Фибромакс») с результатами биопсии печени. Описанные в главе клинические особенности, несомненно, имеют значение для работы практического врача.

Пятая глава представляет результаты исследования функционального состояния печени, желчного пузыря и желчевыводительной системы по данным ультразвуковой динамической холецистографии, многофракционного дуоденального зондирования. Совокупность применяемых методик позволяет автору делать вывод о широком распространении нарушения состава желчи и дисфункции билиарного тракта у больных с НАЖБ на ранних стадиях.

В шестой главе представлены результаты исследования гормонального статуса и анализ их взаимосвязи с функциональным состоянием печени. Обращает на себя внимание чёткая интерпретация полученных данных и аналитический подход к полученным взаимосвязям, в том числе с параметрами гликемии и липидным спектром.

Седьмая глава оценивает эффективность консервативной терапии пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Обращает на себя внимание длительность наблюдения - 12 мес., продемонстрированная клиническими случаями.

В восьмой главе представлены прогностические модели наличия и течения НАЖБП с использованием логистической модели, построенной методом регрессионного анализа. Сучкова Е.В. приводит подробный математический алгоритм построенной функции и экономическую оценку ее применения в реальной практике.

Отдельно выделено обсуждение результатов исследования, в котором автор анализирует полученные результаты, сравнивает их с литературными данными. Диссертантом полно и глубоко обсуждены полученные результаты в соответствии с поставленной целью и задачами. В частности, диссертант акцентирует внимание на том, что на ранней стадии НАЖБП имеются нарушения функции печени, которые находятся в тесной взаимосвязи с биохимическими показателями и гормональным статусом. Предложенные варианты медикаментозной коррекции являются патогенетически обоснованными и эффективными, а прогностические модели способствуют ранней диагностике НАЖБП.

Выводы логично вытекают из представленных в диссертации данных, сформулированы конкретно и понятно, полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Практические рекомендации изложены в редакции, пригодной для применения в повседневной врачебной практике.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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

VII. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Принципиальных замечаний и вопросов по оформлению и содержанию диссертации нет. Положительно оценивая данную работу в целом, хотелось бы поставить ряд вопросов перед соискателем:

1) Учитывая, что распределение больных по группам с разными вариантами лечения не было рандомизировано, а определялось клиническими показаниями, не могла ли нехотная несопоставимость групп повлиять на результаты терапии?

2) Биопсия печени проведена у 20 пациентов. Какими показаниями Вы руководствовались, имела ли эта группа клинические особенности?

3) Согласно проведенному обследованию у незначительной части пациентов имелся нормальный тонус желчного пузыря. Имели ли эти больные клинические, лабораторные и инструментальные отличия?

4) Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте дисфункции желчного пузыря у больных со стеатозом. Не находите ли Вы, что этот факт должен находить отражение в диагнозе и в плане лечения?

5) Как построена прогностическая модель фиброза печени, если фиброз был критерием исключения на начальном этапе и не развивался у пациентов в ходе исследования (что было зависимой переменной при регрессионном анализе)?

Заключение.

Диссертация Сучковой Елены Владимировны на тему «Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы – изучение функции печени и желчевыводящих путей на ранней стадии

неалкогольной жировой болезни печени для обоснования эффективной терапии, что имеет существенное значение для науки и практики в области медицины. По своим основным качествам, актуальности, глубине проведенного исследования, степени научной новизны и практической значимости, работа полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Официальный оппонент
заведующая кафедрой
госпитальной терапии
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.04 -- внутренние болезни),
доцент

Долгушина Анастасия Ильинична



21.02.2019

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
начальник управления
кадров и спецчасти
Т.В. Казакова
20__ г.

Подпись д.м.н., доцента Долгушиной А.И. заверяю:

Адрес: 454092, Российская Федерация, Уральский Федеральный округ,
Челябинская область, г.Челябинск, ул. Воровского, 64
Тел: 8 (351) 232-73-71
e_mail: kanc@chelsma.ru