

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

по научной работе и инновациям

д.м.н. Мирзаев К.Б.

2023 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Тириковой Олеси Владимировны «Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциация с сердечно-сосудистой патологией», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

### Актуальность темы выполненной работы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире, диагностика которого увеличивается с каждым годом. Она тесно связана с дислипидемией, ожирением, резистентностью к инсулину (ИР), гипертонией и, в настоящее время рассматривается многими исследователями, как печеночное проявление метаболического синдрома. Предполагается, что диагноз НАЖБП связан со снижением ожидаемой продолжительности жизни и является одной из причин увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее десятилетие выдвигается предположение о том, что фиброз печени является предиктором поражения сердечно-сосудистой системы, в то же время представленные исследователями по этому вопросу данные противоречивы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют

наибольшую часть (43,3 %) смертей, отнесенных к неинфекционным заболеваниям.

Исследования, посвященные изучению НАЖБП и ее связи с ССЗ, демонстрируют неоднозначные результаты. До настоящего времени не расшифрованы патогенетические взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ, нет однозначных ответов на вопросы: НАЖБП и ССЗ имеют общие факторы риска развития или же НАЖБП способствует развитию ССЗ независимо от этих факторов.

На основании вышеизложенного проведение данного диссертационного исследования О.В. Тириковой является своевременным и актуальным.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Ученого Совета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 21.11.2013, корректировка темы протокол № 9 от 19.05.2022, протокол № 7 от 16.02.2023).

### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов**

Автором проанализировано 179 литературных источников и научных публикаций. Реализована поставленная цель диссертационной работы - изучить клинико-морфологические аспекты НАЖБП и ее ассоциацию сердечно-сосудистыми заболеваниями и решены основные исследовательские задачи: определить выявляемость ЖБП в Иркутской области, ее зависимость от пола, возраста и определить характер жировых изменений в печени по результатам аутопсий; определить выявляемость

НАЖБП в Иркутской области, ее зависимость от пола, возраста, массы тела, характера жировых изменений в печени по данным аутопсии; установить ассоциацию НАЖБП с риском смерти от ССЗ по результатам аутопсий; оценить особенности течения НАЖБП и факторов риска ССЗ в зависимости от возраста пациентов; изучить состояние эндотелия кровеносных сосудов и комплекса интима-медиа в зависимости от форм НАЖБП; изучить взаимосвязь между показателями эластичности печени и показателями, определяющими наличие сердечно-сосудистой патологии.

Работа основана на анализе большого клинического материала и выполнялась в 3 этапа. В ходе 2-х ретроспективных этапов было изучено 9480 данных аутопсий. На кросс-секторальном этапе обследовано 87 пациентов и здоровых лиц из группы клинического сравнения, которым было проведено достаточно полное клиническое, биохимическое и инструментальное исследование.

Представленные в диссертации результаты обладают высокой степенью научной новизны. Впервые по результатам аутопсии на территории Иркутской области была изучена выявляемость жировой болезни печени (ЖБП) (22 %) и НАЖБП (12,2 %). Установлено, что доля лиц с нормальной массой тела среди больных НАЖБП составляет 46,5 %. Выявлено, что наличие ЖБП ассоциируется со снижением ожидаемой продолжительности жизни: шансы достижения 75-летнего возраста у лиц с ЖБП в 3 раза ниже, чем при ее отсутствии, а вероятность достижения 90-летнего возраста у пациентов с ЖБП ниже в 10 раз. НАЖБП увеличивает смертность от ССЗ в 3,3 раза, а риск смерти от ССЗ у мужчин с НАЖБП в 1,4 выше, чем у женщин. Выявлено, что НАЖБП имеет прогрессирующее течение, и уже на стадии стеатоза были выявлены морфо-функциональные изменения кровеносных сосудов: атеросклеротические изменения и эндотелиальная дисфункция. Установлено, что фиброз печени на фоне НАЖБП связан с увеличением риска возникновения эндотелиальной дисфункции в 1,6 раза, а наличие стадий F1 и F2 у пациентов с НАЖБП ассоциируется с риском

развития эндотелиальной дисфункции. Впервые продемонстрирована взаимосвязь между показателями жесткости печени, выявляемыми при эластометрии, и показателями, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы или являющимися факторами риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП: кардиоваскулярный риск SCORE, уровень максимального САД, ОТ, ОТ/ОБ, ЭД, ТКИМ.

### **Значимость для науки и практики полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания работы. Методы исследования, использованные в диссертации, современны и соответствуют поставленным цели и задачам, а объем материала достаточен для получения обоснованных выводов и формулировки практических рекомендаций. Методологический уровень работы позволил в полном объеме решить задачи, поставленные в диссертации.

Полученный фактический материал статистически обработан с использованием современных методов статистического анализа, что дало возможность автору сформулировать обоснованные выводы, представляющие новые научные данные. Практические рекомендации обоснованы, информативны, значимы для практического здравоохранения.

Результаты исследования полностью отражены в автореферате и 23 научных работах, 9 из которых опубликованы в изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Структура и содержание диссертации**

Объем и структура диссертационной работы замечаний не вызывают.

Диссертация построена по общепринятому плану, изложена на 177 страницах машинописного текста, иллюстрирована 70 таблицами и 49 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, результатов собственных исследований, их

обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 16 отечественных и 163 зарубежных источников.

Введение научной работы содержит обоснование актуальности и новизны работы, сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Первая глава представлена анализом литературы, который раскрывает особенности изучаемой проблемы в настоящее время.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования, этапы работы, детализированы клинические группы, описан дизайн и способы статической обработки. Представленный материал изложен логично и последовательно. Все рисунки и таблицы имеют пояснения в тексте.

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований.

Обсуждение полученных результатов содержит подведение общих итогов в виде научного сопоставления полученных автором данных с актуальной информацией, содержащейся в современных литературных источниках и обобщения материалов проделанной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

Автореферат соответствует представленной диссертации и достаточно полно отражает основное содержание работы и характеризует ее основные положения.

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

В результате проведенного исследования О.В. Тириковой продемонстрировано, что НАЖБП выявляется во всех возрастных группах и ассоциируется с развитием ССЗ, увеличением смертности от ССЗ, особенно у мужчин среднего возраста.

При стеатозе и при стеатогепатите выявлены фиброзные изменения в печени, поражения сосудов в виде эндотелиальной дисфункции и утолщения КИМ. Таким образом, не только стадия стеатогепатита, но и стеатоза при НАЖБП ассоциирована с развитием ССЗ.

Установлено, что фиброз печени на фоне НАЖБП ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией. Выявляемость ЭД у пациентов с НАЖБП и фиброзом на стадиях F1 и F2 в 1,6 раза выше, чем у пациентов с НАЖБП без фиброза печени.

Предлагаемые в работе практические рекомендации нацеливают врачей на необходимость проведения скрининга НАЖБП в первую очередь среди лиц молодого и среднего возраста, что позволит начать лечение НАЖБП на ранних стадиях и будет профилактировать развитие ССЗ. С этой целью предлагается сформулировать критерии скрининга НАЖБП (это не только группа риска с МС, возрастом 50+, но и лица мужского пола, молодого возраста с нормальной массой тела). В скрининг предлагается включить проведение пробы реактивной гиперемии для выявления эндотелиальной дисфункции и измерение толщины КИМ экстракраниальных сосудов, а также эластометрии для выявления фиброзных изменений в печени. Дальнейшая оптимизация тактики ведения пациентов с НАЖБП будет способствовать улучшению прогноза в плане развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования представлены и доложены на Международных, Всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертации Тириковой Олеси Владимировны «Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциация с сердечно-сосудистой патологией» могут быть рекомендованы для внедрения в работу лечебных учреждений. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в образовательных программах, в том числе в рамках профессиональной переподготовки врачей.

По ходу изучения материала в порядке обсуждения возникли вопросы:

1. Как при стеатозе и стеатогепатите может быть фиброз печени? Известно, что НАЖБП проходит определенные стадии: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Или среди Ваших больных не было пациентов со стеатозом и стеатогепатитом?

2. Какие критерии использовали для дифференциальной диагностики стеатоза и стетогепатита?

3. Почему не применяли методы статистики для количественных показателей (возраст, АСТ, АЛТ и др.) с представлением их в виде  $M \pm m$  или  $M \pm \delta$ ? Например, таблицы № 4, 5.

4. В практической рекомендации № 1 Вы пишете, что «Рекомендуется включение диагностики НАЖБП в план диспансеризации населения для лиц старше 25 лет не только с признаками МС, но и с нормальной и пониженной массой тела, с проведением УЗС брюшной полости на предмет выявления стеатоза печени», по каким критериям ставили диагноз НАЖБП лицам с нормальной и пониженной массой тела?

5. Практическая рекомендация № 4: "При выявлении изменения ТКИМ и ЭД пациентам с НАЖБП рекомендуется консультация терапевта для назначения немедикаментозной и медикаментозной профилактики ССЗ." Почему рекомендуете консультацию терапевта? Есть для этого кардиологи, которые помогут решить эти вопросы.

### **Заключение**

Диссертация Тириковой Олеси Владимировны «Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциация с сердечно-сосудистой патологией», выполненная под научным руководством д.м.н., доцента Козловой Наталии Михайловны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научно-практической задачи для развития медицины.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов работа соответствует требованиям пункта 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ (приказ № 842 от 24.09.2013 года, в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тирикова Олеся Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Отзыв на диссертационную работу Тириковой Олеси Владимировны «Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциация с сердечно-сосудистой патологией» обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной и поликлинической терапии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 19 от 31 августа 2023 г.).

*Сайфутдин*

Сайфутдинов Рафик Галимзянович  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной и  
поликлинической терапии  
КГМА – филиала ФГБОУ  
ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку персональных данных

*Сайфутдин*

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора Сайфутдинова Рафика Галимзяновича удостоверяю.



Чеботарева Татьяна Александровна  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
Учёный секретарь

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации:

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук

Основное место работы:

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 9 января 2020 г. № 1 "Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации" согласие на обработку персональных данных подтверждаю.



Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись руки доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю.



Чеботарева Татьяна Александровна  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
Учёный секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru);

[www.rmapo.ru](http://www.rmapo.ru)