

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера" Минздрава России **Козиоловой Натальи Андреевны** на диссертационную работу **Мисан Ирины Александровны** на тему «Частота встречаемости и клинико-прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени при хронической сердечной недостаточности», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность темы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) являются двумя глобальными проблемами здравоохранения, характеризующиеся признаками неинфекционной пандемии. Широко известно о существовании двунаправленной связи между печеночной дисфункцией и недостаточностью кровообращения (застойная гепатопатия, кардиогенный ишемический гепатит и цирротическая кардиомиопатия и др.). Однако патогенетические механизмы взаимоотношений между ХСН и НАЖБП изучена недостаточно.

Согласно российским эпидемиологическим исследованиям ХСН встречается у 7% взрослого населения. ХСН связана с большими экономическими затратами и финансовой нагрузкой на систему здравоохранение, особенно при развитии острой декомпенсации сердечной недостаточности и других острых недостаточности кровообращения. Анализ наблюдательных исследований показал, что у трети пациентов с ХСН встречается не менее 5 сопутствующих заболеваний. Коморбидные состояния негативно влияют на прогноз при ХСН, увеличивая частоту повторных госпитализаций, продлевая их продолжительность, ухудшают краткосрочный и долгосрочный прогноз, затрудняют эффективное лечение ХСН.

НАЖБП является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире и становится наиболее частой причиной трансплантации печени. По данным российских эпидемиологических

исследований НАЖБП регистрируется у 90% лиц с ожирением. Поэтому уровень заболеваемости НАЖБП продолжает расти параллельно с пандемией ожирения и метаболического синдрома. Клинические последствия НАЖБП не ограничиваются только печеночными осложнениями (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), прогрессирующий фиброз, цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома), а оказывают отрицательное влияние на многие органы и системы, повышая риск развития внепеченочных осложнений и кардиометаболических заболеваний, таких как СД2, дислипидемия, метаболический синдром и ряд сердечно-сосудистых заболеваний, включая развитие и прогрессирование ХСН. Показано, что наличие НАЖБП ассоциировано с двукратным увеличением вероятности наличия диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Существуют немногочисленные и противоречивые данные относительно прогностического значения НАЖБП при ХСН. По данным нескольких исследований выявлено увеличение риска смерти и госпитализаций у пациентов с СН при наличии НАЖБП, в других работах такой взаимосвязи не найдено. Важным фактором повышения смертности и ре госпитализаций при ХСН может быть степень тяжести НАЖБП (наличие фиброза печени, повышение биомаркеров), что отражает прогрессирование обоих заболеваний.

Также широко обсуждается существование "парадокса ожирения" у пациентов с ХСН, когда пациенты с избыточной массой тела и ожирением имеют лучший сердечно-сосудистый прогноз, чем пациенты с нормальным весом. Поэтому встает вопрос о риске неблагоприятных исходов у больных ХСН при наличии ожирения и НАЖБП? Важно отметить, что существование феномена «парадокса ожирения» подтверждено при анализе только индекса массы тела, процента висцеральной жировой ткани и окружности талии.

Таким образом, диагностика НАЖБП, ее клинико-лабораторных особенностей, влияние поражения печени на течение и прогноз при ХСН остается актуальной и малоизученной терапевтической проблемой.

Достоверность и новизна результатов. Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Мисан И.А., определяется грамотным, тщательно спланированным дизайном исследования, а также использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, корректным выбором статистических методов обработки полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые у пациентов с ХСН в отечественной практике произведена всесторонняя оценка частоты встречаемости, детерминант течения, клинического и прогностического значения НАЖБП.

Впервые в российской популяции изучены ассоциации НАЖБП при ХСН со значениями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), структурно-функциональными характеристиками миокарда, встречаемостью фенотипов недостаточности кровообращения. Произведена оценка взаимосвязи ФВ ЛЖ с выраженностью стеатоза. Впервые у пациентов с ХСН в сочетании с НАЖБП произведена оценка уровней натрийуретического пептида и суммы В-линий. Выявлены более низкие значения данных показателей, а также их обратная связь со значениями стеатоза печени.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследование посвящено изучению частоты встречаемости, клинико-лабораторных ассоциаций и прогностического значения НАЖБП, в том числе с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвука, у пациентов с ХСН. Цель сформулирована корректно в соответствии с актуальностью задач исследования и степенью разработанности темы.

Реализация поставленной цели произведена на основе грамотно сформулированных задач исследования, точно выбран дизайн с учетом критериев включения и невключения в исследование, использования современных методов обследования, рационального применения статистических подходов к обработке клинического материала.

Обоснованность результатов работы обеспечена заранее рассчитанной и достаточной по объему выборкой включенных пациентов, а также соответствием методологической части исследования поставленной цели и задачам. В материалах и методах изложена вся необходимая информация. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логичны, вытекают из системного анализа полученных данных и отвечают на поставленные задачи.

Ценность для науки и практической деятельности результатов работы. Ценность для науки диссертации Мисан И.А. представляет изучение частоты встречаемости, клинико-лабораторных ассоциаций и прогностического значения неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ХСН. Показано, что почти у трети пациентов с ХСН выявляется НАЖБП. Показано, что в структуре пациентов с ХСН при наличии НАЖБП достоверно чаще выявляется фенотип СНсФВ, регистрируется более высокая ФВ ЛЖ. Выявлена прямая связь ФВ ЛЖ со значениями выраженности стеатоза. Отмечена более высокая частота встречаемости у пациентов с ХСН и НАЖБП сопутствующих метаболических нарушений, парадоксально низких значений NT-proBNP и суммы В-линий, что может затруднять диагностику и оценку тяжести ХСН. Показано, что наличие НАЖБП у пациентов с ХСН ассоциировано с более выраженными нарушениями углеводного, липидного обмена, признаками системного воспаления, повреждения печени и обмена мочевой кислоты. Показана ценность расчетных индексов стеатоза печени в диагностике НАЖБП у данной категории пациентов. Показано, что в популяции пациентов с ХСН не выявлено изменений значений контролируемого параметра затухания

ультразвука на этапе госпитализации и при амбулаторном наблюдении, что позволяет использовать данный показатель у пациентов при любой степени компенсации ХСН. Показано прогностическое значение низких значений контролируемого параметра затухания ультразвука у пациентов с ХСН в отношении повышенной вероятности регоспитализаций с СН, смертности от всех причин, в том числе от СН.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа оформлена традиционно, представлена на 143 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 35 таблицами. Работа написана хорошим литературным языком и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение представляет собой изложение актуальности, степени разработанности темы. В этом разделе автор определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну и практическую значимость работы.

Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования, показывает спектр нерешенных проблем по теме диссертации.

Во второй главе представлен дизайн исследования, определены используемые критерии включения и невключения. Дано описание всех больных, включенных в исследование. Автор подробно описала применяемые методы диагностики заболеваний и состояний, изучаемых в исследуемых группах, необходимые для реализации поставленных задач. В полном объеме представлены используемые в диссертации методы статистической обработки полученных результатов.

Третья глава посвящена результатам исследования и их анализу. Автор проанализировала частоту встречаемости, детерминанты течения, клиническое значение НАЖБП у пациентов с ХСН, а также произвела комплексную оценку углеводного, липидного обмена, исследовала признаки

системного воспаления, признаки повреждения печени, индексы стеатоза печени у пациентов, включенных в исследование. Диссертантом произведен анализ значений контролируемого параметра затухания ультразвука (САР) в динамике за период госпитализации и после выписки при амбулаторном наблюдении. Автором исследована взаимосвязь между НАЖБП и плотностью печени, а также между значениями контролируемого затухания ультразвука и плотностью печени у пациентов с ХСН, показана прогностическая значимость низких значений контролируемого параметра затухания ультразвука в отношении неблагоприятного течения заболевания и исходов.

В главе обсуждения проведен сравнительный анализ собственных результатов с данными исследований других авторов, диссертант дает аргументированное объяснение собственных результатов.

Заключением диссертации является формулировка основных выводов работы и представление практических рекомендаций.

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы.

Диссертационная работа Мисан И.А. имеет очевидную практическую ценность.

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени представлены и обсуждены на отечественных и международных конференциях, а также изложены в 15 печатных работах, из них 4 в изданиях, индексированных в международных базах данных Scopus/WOS.

Диссертация соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат изложен на 23 страницах машинописного текста, иллюстрирован 11 рисунками и 14 таблицами. В автореферате кратко отражены основные разделы, проведенной исследовательской работы,

изложены ключевые результаты исследования, обоснованы основные положения и выводы диссертационного исследования.

Замечания к диссертационной работе. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Дискуссионные вопросы по диссертационной работе, которые не умаляют ее достоинств:

1. Как Вы считаете, низкие значения Nt-proBNP у Ваших больных с ХСН и НАЖБП связаны с поражением печени или ожирением, которое встречалось в этой группе у 83% пациентов? При оценке взаимосвязи НАЖБП и Nt-proBNP проводилась ли поправка на другие факторы риска (ИМТ, ОТ и другие)?
2. За счет каких механизмов, по Вашему мнению, получена взаимосвязь НАЖБП с гиперурикемией у больных ХСН? При оценке этой взаимосвязи проводилась ли поправка на другие факторы риска (ХБП в этой группе до 34%)?

Заключение

Диссертационная работа Мисан Ирины Александровны на тему: «Частота встречаемости и клинико-прогностическое значение неалкогольной жировой болезни печени при хронической сердечной недостаточности», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Жанны Давидовны Кобалава, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по определению закономерностей формирования и течения ХСН, ее прогноза в зависимости от наличия различных развития НАЖБП, имеющей важное значение для клинического здравоохранения и терапевтической науки.

По актуальности, научной новизне, проведенному объёму исследования и полученным выводам работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Учёным советом РУДН (протокол № УС-1 от 22.01.2024 г.), а ее автор, Мисан Ирина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.05

– Кардиология), профессор,
заведующая кафедрой
пропедевтики внутренних
болезней № 2 ФГБОУ ВО
"Пермский государственный
медицинский университет им.
академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России

Козиолова Наталья Андреевна

«07 октября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера" Минздрава России), 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. Телефон: +7 (342) 217-21-20, сайт: <http://psma.ru>, эл. почта: psmu@psma.ru

