

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидатской диссертации
Пылаевой Екатерины Алексеевны на тему «Гиполипидемические препараты
в комплексном лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени
в сочетании с сахарным диабетом 2 типа»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы

Актуальность избранной темы диссертационного исследования заключается как в значительном росте заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа, так и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в т.ч. у лиц молодого и среднего возраста. В настоящее время у пациентов с СД 2 типа распространенность НАЖБП достигает 40-70%.

Широкая распространенность НАЖБП и СД 2 типа, а также их взаимосвязи определяют необходимость прицельного рассмотрения данной патологии с целью оптимизации подходов к диагностике и лечению пациентов с данными состояниями. Являясь компонентами метаболического синдрома, эти два заболевания во многом имеют схожие механизмы развития и прогрессирования, синергично повышая риск неблагоприятных исходов у коморбидных пациентов. Сочетание СД 2 типа и НАЖБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 53%, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы – в 2-2,5 раза. Среди пациентов с диабетом частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии значительно выше при сочетании его с НАЖБП.

Важно отметить, что исследования, изучающие эффективность лечения НАЖБП, неоднородны. Принципы выбора лекарственных средств для замедления прогрессии печеночных поражений у лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа требуют дальнейшего изучения. В последнее время фокус исследователей сместился на выбор комбинированных лечебных подходов,

однако и здесь общепринятая концепция лечебной стратегии пока не сформирована.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом четко сформулирована цель работы – установление факторов риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа и определение критериев эффективности комбинированного гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения. Поставленные задачи логичны и в полной мере позволяют достичь цели исследования.

Положения, выводы и практические рекомендации являются обоснованными и логично вытекают из результатов обследования 127 больных НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Обзор литературы в рецензируемой диссертационной работе написан грамотным научным языком, четко и лаконично. Он состоит из четырех подразделов. В первом подразделе представлены распространенность и клинические проявления НАЖБП, во втором подразделе автор описывает диагностику НАЖБП в третьем разделе представлены различные коморбидные состояния, а в четвертом – особенности лечения НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.

Второй раздел диссертации посвящен характеристике больных и методов исследования. В исследование включены пациенты, у которых имелось сочетание НАЖБП и СД 2 типа, а также пациенты с НАЖБП без диабета и практически здоровые лица. Обследование больных было построено на результатах клинического, лабораторного, биохимического, ультразвукового, включая транзиентную эластометрию печени, рентгенологического (компьютерная томография с оценкой стеатоза печени) исследований, а у части больных проведена пункционная биопсия печени, также были использованы статистические методы исследования. В работе использована диагностическая аппаратура, которая проходила ежегодный метрологический контроль. Среди липидных параметров с помощью

иммуноферментного метода определяли уровни аполипопротеина А1, аполипопротеина В и липопротеина (а). Содержание инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови оценивали с помощью сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением соответствующих моноклональных антител. В качестве контроля обследовано 30 больных с НАЖБП без диабета и 30 практически здоровых лиц. Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- и многофакторного дисперсионного анализа.

Третий раздел работы характеризует клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных НАЖБП с СД 2 типа, а четвертый – клиничко-лабораторные и клиничко-инструментальные сопоставления при НАЖБП в сочетании с СД 2 типа. После проведения сопоставлений и оценки данных проспективного наблюдения соискатель определил и сформулировал факторы риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа. Пятый раздел посвящен исследованию эффективности и безопасности различных режимов использования гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения, а также в этом разделе разработаны и обоснованы критерии эффективности комбинированного лечения этих патологий. В заключении представлен анализ полученных данных, который завершается выводами и простыми и конкретными практическими рекомендациями.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных средств и методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением

современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Научная новизна заключается в том, что автором установлено наличие проявлений ремоделирования сердечно-сосудистой системы, нарушений липидного обмена и изменений систем провоспалительных и профибротических биомаркеров у больных с НАЖБП и СД 2 типа; впервые доказано наличие связи клинико-лабораторных и инструментальных проявлений НАЖБП при СД 2 типа с перенесенным инфарктом миокарда, наличием фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности и гипотиреоза, а также со значениями триглицеридно-глюкозного индекса; определены факторы риска прогрессирования НАЖБП при СД 2 типа; впервые установлены более значимые гепатопротекторные и благоприятные метаболические эффекты комбинации урсодезоксихолевой кислоты с умеренными дозами статинов и эзетимибом в сравнении с эссенциальными фосфолипидами в сочетании с низкими дозами статинов, показана удовлетворительная переносимость статинов и эзетимиба у этой категории больных; выявлены более значимые эффекты спиронолактона в сравнении с витамином Е (позитивные изменения таких показателей как аланинаминотрансфераза, индекс НОМА-IR, НОМА-В, снижение индекса вероятности фиброза печени), а также дапаглифлозина в сравнении с другими сахароснижающими препаратами (благоприятное влияние на уровни аланинаминотрансферазы, индекса вероятности фиброза печени, значение баллов по ультразвуковой шкале US-FLI, индекса НОМА-IR); впервые разработаны и обоснованы критерии эффективности комбинированного

гепатопротекторного, гиполипидемического и сахароснижающего лечения больных с НАЖБП и СД 2 типа.

В финальной части диссертации представлен анализ и обсуждение результатов исследования, которые позволили сделать автору исчерпывающие обоснованные выводы. Выводы диссертационного исследования логично вытекают из результатов работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автором диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 1 глава в монографии, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК ДНР и РФ к публикации основных материалов диссертации.

Объем диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В ходе рецензирования работы возникло замечание, которое не является принципиальным и в целом не влияет на высокую общую оценку диссертации. Целесообразно было бы включить в формализованную карту опросники AUDIT, CAGE.

В то же время, в порядке дискуссии, хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете связь между маркерами поражения печени при НАЖБП с СД 2 типа, с одной стороны, и макро- и микрососудистыми осложнениями диабета, с другой стороны?

2. На чем Вы основывались при выделении в протоколе Вашего исследования лечебной группы, получавшей дапаглифлозин, более известный по кардио- и ренопротекторному потенциалу?

Заключение

Диссертационная работа Пылаевой Екатерины Алексеевны на тему «Гиполипидемические препараты в комплексном лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2

типа» посвящена актуальной проблеме медицины и является завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Пылаевой Е.А. соответствует критериям, установленным п.2.2 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, (14.01.04 – внутренние болезни)
профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2,
Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»



В.А. Белоглазов

Адрес: 295051, Российская федерация, Республика Крым,
г. Симферополь, б. Ленина, д.5/7
Тел.: (3652)554911, e-mail: office@ma.cfuv.ru

Официальный оппонент д.м.н., профессор  Белоглазов Владимир
Алексеевич согласен на автоматизированную обработку персональных
данных в диссертационном совете Д 01.010.02

« ____ » _____ 2022 г

Подпись профессора Белоглазова В. А. удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»



Л.М. Митрохина