

**Отзыв официального оппонента
на диссертацию Щелоченкова Сергея Владимировича
«Клинико-патогенетические и морфологические аспекты
формирования жировой болезни печени у женщин
с первичным (послеоперационным) гипотиреозом»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни»**

Актуальность темы диссертации. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее частых патологических состояний системы пищеварения человека. Разнообразные аспекты проблемы НАЖБП изучаются активно и повсеместно как в связи с широкой распространенностью заболевания, так и с его прогрессирующим, непредсказуемым и неуправляемым течением – от стеатоза до цирроза органа. Сегодня очевидно, что данный вариант поражения печени формируется вторично на фоне разнообразных системных процессов в организме. Однако триггерные факторы, запускающие развитие НАЖБП, и патогенетические механизмы, непосредственно реализующие их действие, детально не выяснены. Само разнообразие этих факторов, среди которых уже доказано действие токсических, инфекционных, лекарственных, метаболических и иных агентов, дает основание предполагать множественность патогенетических механизмов формирования заболевания. Более того, не исключено, что НАЖБП является не единой нозологией, а совокупностью нескольких заболеваний различной этиологии со сходными структурными характеристиками поражения печени. Именно в этих вопросах в ближайшие годы необходимо разобраться медицинскому сообществу, чтобы предложить рациональные и эффективные методы лечения и действенной профилактики НАЖБП.

И именно этот подход был избран диссертантом при определении цели и задач исследования – детализация всех обстоятельств течения и развития НАЖБП у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом. Диссертант высказал гипотезу о том, что послеоперационный гипотиреоз является независимым фактором, приводящим к структурным и функциональным расстройствам печени, а их совокупность соответствует картине НАЖБП. Этот путь оказался весьма плодотворным: автору удалось получить приоритетные данные, основанные на исследовании когорты больных с послеоперационным гипотиреозом с учетом массы тела, степени компенсации функций щитовидной железы и сроков после оперативного вмешательства, а также подтвердить их

на оригинальной экспериментальной модели гипотиреоза. Все это делает работу актуальной, своевременной и востребованной практической медициной.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов. Представленные С.В. Щелоченковым данные свидетельствуют, что автору удалось установить ряд важных закономерностей в течении и развитии НАЖБП. В частности, им установлено, что НАЖБП развивается у 86,2% женщин с послеоперационным гипотиреозом как при избыточной, так и при нормальной массе тела. Клиническими особенностями данного варианта НАЖБП являются малосимптомное течение, сочетание инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, отсутствие выраженных функциональных нарушений печени. Анализ показателей липидного и углеводного метаболизма, а также функциональных печеночных проб свидетельствует, что ведущим патогенетическим фактором НАЖБП при гипотиреозе выступает инсулинорезистентность, определяющая дальнейшее течение дисметаболических процессов у женщин, тогда как избыточная масса тела потенцирует влияние послеоперационного гипотиреоза на их характер и выраженность, а также на функциональную активность печени.

Диссертантом на микроскопическом и ультрамикроскопическом уровнях оценены морфологические характеристики печени лабораторных животных с экспериментальным послеоперационным гипотиреозом в разные сроки после оперативного вмешательства.

Тем самым эксперимент подтвердил, воспроизводя морфологическую картину НАЖБП у лабораторных животных, клинические закономерности формирования дистрофических процессов в печени при послеоперационном гипотиреозе у женщин.

Значимость для практики полученных автором результатов. Практическое значение работы заключается в том, что создана, апробирована и защищена патентом Российской Федерации модель экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени, воспроизведенная у лабораторных животных после тотальной тиреоидэктомии, для исследования закономерностей течения данного заболевания и поиска путей его эффективной лекарственной терапии и методов профилактики. При этом в разные сроки после тиреоидэктомии детализирована микроскопическая и ультрамикроскопическая морфологическая картина печени лабораторных животных.

Не менее важным практическим итогом проведенного диссертационного исследования является уточнение программы диспансерного наблюдения женщин с

послеоперационным гипотиреозом, предполагающая помимо обязательного систематического контроля тиреоидного статуса и мониторинг параметров липидного (в первую очередь, уровня аполипопротеина В и индекса АпоВ/АпоА₁) и углеводного метаболизма (индекса инсулинорезистентности НОМО-IR), ультразвуковой картины гепатобилиарной системы, а также формирование приверженности пациентов к лечению с целью поддержания стойкого эутиреоза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Поставленные в работе задачи С.В. Щелоченков решает, используя комплекс современных информативных методов исследования, позволяющих верифицировать диагноз НАЖБП, нарушения белкового, липидного и углеводного метаболизма, антропометрического и тиреоидного статуса у больных с послеоперационным гипотиреозом, а также детализировать морфологические характеристики печени экспериментальных животных на макро-, микро- и ультрамикроскопическом уровнях. Это обеспечивает доказательность выводов с учетом наиболее надежного критерия – морфологического. Системный анализ выявленных закономерностей показывает научную зрелость соискателя.

Достоверность полученных автором результатов также достигается достаточным объемом материала исследования, подбором групп пациентов в соответствии с четко сформулированными и соблюденными критериями их включения в исследование и исключения из него – всего 170 пациентов-женщин, составивших исследовательскую группу и группы сравнения, подобранные по принципу «случай-контроль». Эксперимент осуществлен на 40 белых крысах-самках. Примененные методы статистического анализа полученных диссертантом количественных и качественных признаков адекватны поставленным задачам и отражают тип их распределения при сравнении независимых выборок и проведении корреляционного анализа. При проверке статистических и корреляционных гипотез диссертант ориентировался на доказательный уровень значимости критериев ($\leq 0,05$).

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из совокупности полученных в процессе исследования фактических данных.

Оценка структуры и содержания диссертации. Диссертация написана в традиционном стиле. Она изложена на 134 страницах текста и состоит из введения, обзора

литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав, представляющих собственные исследования, обсуждения полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками. Библиография содержит 235 источников, в том числе 130 отечественных и 105 зарубежных авторов, отражающих публикации последних лет.

Цель и задачи исследования сформулированы *во введении*, представлены четко и логично.

В первой главе диссертации приводится обзор литературы, в котором отражены устоявшиеся представления, спорные и нерешенные вопросы, касающиеся особенностей течения НАЖБП и послеоперационного гипотиреоза, а также роли гипотиреоза и свойственных ему метаболических расстройств в развитии НАЖБП. Диссертант объективно указывает на противоречия и недостаточную изученность имеющихся в литературе сведений, обосновывая цель собственного исследования.

Анализ литературы проведен тщательно, что свидетельствует о знании соискателем современных представлений об изучаемом вопросе и умении ориентироваться в отечественных и зарубежных источниках.

Во второй главе диссертации описаны методы сбора и анализа данных, процедура и этапы исследования, дана подробная характеристика 170 пациенток, включенных в исследование. Четко указываются критерии включения и исключения из исследования, что соответствует современным методологическим подходам клинической эпидемиологии. Приводятся использованные методы обследования больных.

Примененные методики исследования современны, информативны, адекватны цели и задачам, а статистическая обработка повышает достоверность представленных в диссертации данных.

Третья глава отражает результаты клинической части исследования. Диссертантом детально проанализированы клиничко-анамнестические характеристики пациенток с послеоперационным гипотиреозом, их антропометрические данные, результаты биохимического тестирования крови, характеризующего белковый, липидный и углеводный метаболизм, функциональные печеночные пробы с учетом давности оперативного вмешательства на щитовидной железе и типа жирораспределения. Наиболее значим факт четкой корреляции инсулинорезистентности с атерогенной дислипидемией, а также характерные метаболические нарушения, касающиеся

углеводного и липидного метаболизма, более выраженные в подгруппе женщин с избыточной массой тела. Также только для пациентов с гипотиреозом было характерно наличие стойких корреляционных связей между показателями метаболизма и функциональными печеночными пробами.

В *главе 4*, посвященной полученным диссертантом результатам эксперимента, описаны структурные изменения печени крыс через 4 и 8 недель после тиреоидэктомии на макроскопическом, светооптическом и ультрамикроскопическом уровнях. Их совокупность убедительно демонстрирует соответствие обнаруженных изменений морфологической картине НАЖБП. В числе структурных особенностей этого варианта гепатопатии, как показано диссертантом, преобладание белковой дистрофии – зернистой и гидropической – над жировой инфильтрацией печени, а также переход дистрофических изменений в фибротические, минуя стадию активного стеатогепатита. Выявленные закономерности наглядно демонстрируют роль гипотиреоза как самостоятельного и существенного фактора инициации и прогрессирования изменений в печени экспериментальных животных от дистрофии к воспалению и фибротизации органа.

В *главе 5* произведена систематизация и анализ полученных данных. В частности, сформулированы и обоснованы клинические особенности и характеристики, свойственные НАЖБП у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом. Из обсуждения логично вытекает 5 выводов, которые соответствуют цели и задачам исследования.

В целом диссертационная работа С.В. Щелоченкова написана грамотно в научном стиле изложения, оформлена в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.11 – 2011.

Опубликованные работы и автореферат в полной мере отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по представленным в диссертации данным у меня нет. В дискуссионном же плане хотелось бы получить у Сергея Владимировича ответы на следующие вопросы:

1. Позволяет ли совокупность клинических и лабораторных данных у женщин с послеоперационным гипотиреозом и результаты эксперимента на крысах рассматривать выявленную гепатопатию как самостоятельную форму неалкогольной жировой болезни печени?

2. Насколько корректно можно экстраполировать на человека полученные в эксперименте на крысах закономерности формирования жировой дистрофии печени?

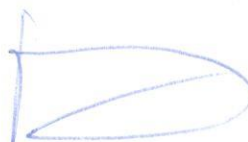
Заключение

Все изложенное дает основание считать, что диссертация Щелоченкова Сергея Владимировича «Клинико-патогенетические и морфологические аспекты формирования жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом» является законченной научно-квалификационной работой, раскрывающей с новых позиций проблему развития и течения жировой болезни печени, что можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики и лечебной тактики в отношении данной категории пациентов. Это полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор – Щелоченков Сергей Владимирович – достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Заведующий отделом гепатологии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни.

Елена Владимировна Винницкая

111123, г. Москва,
ш. Энтузиастов, 86
тел. +7 (495) 304-30-39
info@mknc.ru.



«26» марта 2018 г.

Подпись д.м.н. Винницкой Елены Владимировны заверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук



Косачева Т.А.