

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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 работы

Проблемой неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) современная медицина стала заниматься вплотную, выяснив ее высокую частоту в популяции современного человека и получив доказательства ее трансформации в цирроз печени. По мере накопления научных фактов постепенно сложилось представление о НАЖБП как самостоятельной нозологической форме, характеризующейся исходной картиной стеатоза органа с последующим развитием стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. И если последовательность структурной перестройки органа сегодня представляется достаточно очевидной, то вопросы, касающиеся этиологии, триггерных факторов развития, механизмов патогенеза, особенностей клиники и мер профилактики еще ожидают своего решения. Это тем более актуально, что НАЖБП рассматривается в прямой ассоциативной связи с метаболическим синдромом едва ли не как центральное звено всех последующих негативных преобразований в организме, включая развитие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии.

Диссертационная работа С.В. Щелоченкова призвана сократить этот информационный пробел, осветив один из вариантов развития НАЖБП, а именно, формирующийся при первичном (послеоперационном) гипотиреозе у женщин. Соответственно, поставленная диссертантом цель по выяснению клинико-патогенетических особенностей формирования у них НАЖБП весьма актуальна.

Отправным пунктом рассуждений диссертанта явилось положение о возможной этиологической роли послеоперационного гипотиреоза в формировании морфо-функциональных изменений печени, типичных для НАЖБП. Поиск доказательств данной научной гипотезы был предпринят диссертантом

одновременно в двух направлениях. С одной стороны, в клинической когорте женщин с послеоперационным гипотиреозом были изучены характеристики гепатобилиарной системы по данным ультразвукового сканирования брюшной полости. Они были сопоставлены с параметрами липидного, углеводного и белкового обмена, функциональными тестами печени, индексом массы тела и давностью послеоперационного периода. С другой стороны, в эксперименте на крысах-самках, подвергнутых тотальной тиреоидэктомии, диссертанту удалось воспроизвести типичную морфологическую картину жировой дистрофии печени, что может служить прямым доказательством причинной связи послеоперационного гипотиреоза и НАЖБП.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Представленные С.В. Щелоченковым данные свидетельствуют, что автору удалось установить ряд важных закономерностей в течении и развитии варианта НАЖБП, ассоциированного с послеоперационным гипотиреозом. В частности, в клинике и эксперименте показано закономерное развитие структурных и функциональных признаков, отвечающих критериям НАЖБП, причем их формирование в эксперименте происходило в короткие сроки – 4-8 недель: картина жировой дистрофии печени у экспериментальных животных отмечена при макроскопическом исследовании печени крыс, при микроскопии и ультрамикроскопии препаратов из ткани органа. Структурным отличием картины жировой дистрофии печени, по данным диссертанта, является широкая представленность белковой (баллонной и зернистой) дистрофии гепатоцитов, а также признаки ранней фибротизации паренхимы при минимальной выраженности воспалительных изменений.

Что касается клинических особенностей НАЖБП у женщин с послеоперационным гипотиреозом, то к их числу диссертант относит клинически малосимптомное течение болезни, отсутствие выраженных изменений со стороны лабораторных тестов, характеризующих функциональное состояние печени. При этом наиболее типичными расстройствами метаболизма, по мнению автора, выступают инсулинорезистентность и атерогенная дислипидемия. Ему удалось показать прямую корреляцию метаболических расстройств с индексом массы тела и

типом жирораспределения у женщин. Именно этот аспект достаточно четко прослеживает взаимосвязь НАЖБП и метаболического синдрома.

В этом отношении диссертационная работа С.В. Щелоченкова имеет несомненные достоинства и новизну.

Значимость для практики полученных автором результатов

Практическое значение проведенного С.В. Щелоченковым исследования заключается в формировании обоснованного представления о необходимости создания программ наблюдения женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом, в том числе направленных на профилактику развития у них НАЖБП. Они предполагают не только поддержание стойкого эутиреоза, но и мониторинг параметров липидного и углеводного метаболизма, а также сонографической картины гепатобилиарной системы.

Вторым направлением практического применения результатов работы является возможность использования созданной автором экспериментальной модели НАЖБП для изучения закономерностей течения заболевания и его эффективной лекарственной терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

С.В. Щелоченков, применив совокупность современных методов исследования для диагностики клинических, морфофункциональных особенностей НАЖБП у пациентов с послеоперационным гипотиреозом, создал условия для получения доказательных умозаключений, касающихся закономерностей формирования и течения заболевания.

Продуманный дизайн исследования, достаточный объем клинической когорты больных, соответствующей критериям включения и исключения их из исследования, подбор групп сравнения и контроля, выполнение эксперимента на лабораторных животных для получения прямых доказательств роли дефицита тиреоидных гормонов в развитии жировой дистрофии печени, использование адекватных поставленным задачам методов аналитической статистики обеспечили достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана по традиционному плану. На 139 страницах рукописи изложены введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 235 источника, включая 130 отечественных и 105 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 16 рисунками и 24 таблицами.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационного исследования, степень разработанности его темы, подробно и предметно представлены основные направления научного поиска и практическая целесообразность работы. Цель и задачи работы сформулированы четко и логично.

Здесь же изложена научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлена структура диссертации и апробация ее итогов в публикациях и докладах.

Первая глава рукописи представляет собой аналитический обзор научной литературы. Излагаются сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и морфологических характеристиках НАЖБП. Подчеркивается недостаточная изученность роли дефицита тиреоидных гормонов, возникшего вследствие операции на щитовидной железе, в развитии НАЖБП. Из данных литературы логично вытекают актуальность и цель настоящей работы, замечаний по главе нет.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, диссертантом дана четкая формулировка дизайна исследования с позиций медицины, основанной на доказательствах. В целом, глава характеризуется очень подробным и тщательным описанием как обследуемых (пол, возраст, сопутствующая патология и пр.), так и примененного набора диагностических методик. Четко изложены все этапы проведения эксперимента на лабораторных животных.

Третья глава посвящена описанию результатов собственных клинических исследований автора, касающихся клинических проявлений, антропометрических характеристик больных, параметров белкового, углеводного и липидного метаболизма, функциональных печеночных проб, которые рассмотрены с учетом сроков давности оперативного вмешательства, типа жирораспределения.

Показатели женщин с послеоперационным гипотиреозом оценены в сравнении с группами пациенток, сформированными по принципу «случай-контроль»: в одну из них вошли пациентки с эутиреозом и сонографическими признаками НАЖБП (группа сравнения), в другую – без признаков патологии щитовидной железы и печени (группа контроля). Сравнение групп пациентов произведено и путем установления корреляционных связей между параметрами метаболизма и функциональными печеночными пробами.

В четвертой главе рукописи рассмотрены результаты проведенного эксперимента. Даны подробные аналитические описания морфологической картины печени животных контрольной группы, а также характеристики гепатопатии животных после тиреоидэктомии на сроке эксперимента в 4 и 8 недель. Описания даны на уровне макропрепаратов, гистологических препаратов и электроннограмм гепатоцитов. Глава иллюстрирована высококачественными микрофотографиями, отражающими основные тенденции развития патологии печени.

В заключительной главе диссертации автор обобщает полученные данные с точки зрения патогенетических механизмов развития НАЖБП у больных с послеоперационным гипотиреозом. Несомненным украшением главы является стройность и логика формулировки научно-исследовательских гипотез диссертационной работы. Полученные результаты сопоставлены с данными других авторов, совпадения или расхождения обсуждены и проанализированы, собственные научные данные встроены в целостную картину современного понимания этиопатогенеза, клинико-морфологических и функциональных проявлений НАЖБП.

Такой подход к анализу и изложению собственного материала позволил С.В. Щелоченкову установить важную роль послеоперационного гипотиреоза в отношении формирования и прогрессирования НАЖБП, подтвердить ее в эксперименте на лабораторных животных, а также сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации. Они раскрывают частоту развития, клинические особенности и морфофункциональные характеристики НАЖБП у данной категории пациентов, отличаются ясностью, конкретностью, четкостью формулировок и несомненной важностью результатов данного исследования для широкой клинической практики.

По материалам диссертации автором опубликовано 12 работ, зарегистрирован 1 патент на изобретение. Автореферат и все публикации полно отражают основные положения диссертации, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Материалы исследования представлены медицинской общественности в форме научных докладов на конференциях и съездах, внедрены в практику работы медицинских учреждений Твери и учебный процесс кафедр факультетской терапии и эндокринологии Тверского государственного медицинского университета.

Диссертация соответствует указанной специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В продолжение научной дискуссии хотелось бы выслушать мнение диссертанта по следующим вопросам:

1. Проведенный эксперимент по формированию жировой болезни печени у крыс, не обнаружив стадии активного стеатогепатита, показал достаточно быстрое развитие фиброзных изменений в печени в условиях гипотиреоза. Как можно объяснить подобную закономерность?
2. Какие параметры необходимо контролировать в процессе наблюдения больных после операций на щитовидной железе в качестве прогностических маркеров формирования неалкогольной жировой болезни 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» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи по оптимизации лечебно-профилактического подхода в отношении пациентов с первичным (послеоперационным) гипотиреозом. Данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от

21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), 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».

Профессор кафедры диетологии и нутрициологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
14.01.04 – Внутренние болезни

Валерий Валерий Алексеевич Максимов

125993, г. Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
тел. +7 (499) 252-21-04
rmapo@rmapo.ru

«26» марта 2018 г.



д-р. Максимова В. В.

Л. И. Савченко