

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета 14.24.694 при НЦКиТ имени академика М.М. Миррахимова и КГМА имени И.К. Ахунбаева д.м.н. **Калматова Романбека Калматовича** по диссертации **Токтогуловой Нургуль Асылбековны** на тему: **«Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в горных условиях Кыргызстана»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

Рассмотрев представленную соискателем Токтогуловой Нургуль Асылбековной диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите

Представленная докторская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. Работа соответствует двум шифрам: **14.01.04-внутренние болезни и 14.03.03 – патологическая физиология**. Клиническая часть посвящена изучению клинических, лабораторных особенностей, энергетического обмена и темпа развития НАЖБП у жителей, проживающих в горных регионах Кыргызстана. Экспериментальная часть работы раскрывает этиопатогенетические аспекты влияния гипобарической гипоксии на неалкогольную жировую дистрофию печени у крыс, с апробированием различных схем лечения.

2. Целью диссертации является: изучить этиопатогенетические, клиничко-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с НАЖБП в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.

Поставленная цель достигнута решением следующих задач:

Клиническая часть

1. Изучить частоту встречаемости УЗ признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у больных, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в стационар, и у здоровых лиц молодого возраста, с учетом их образа жизни и питания.
2. Определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и структуру коморбидной патологии у лиц с НАЖБП, проживающих в низко- и среднегорных регионах Кыргызстана.

3. Изучить особенности антропометрических показателей и их вклад в прогрессию НАЖБП у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.
4. Изучить особенности биохимических показателей у больных с НАЖБП в горных регионах Кыргызстана в зависимости от стадии заболевания (НАЖГ и НАСГ).
5. Оценить действие фактора высокогорья на риск развития фиброза печени у больных с НАЖБП.
6. Изучить уровень цитозольного АТФ у больных с НАЖБП и СД2, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана с определением чувствительности к инновационному препарату эмпаглифлозину *ex vivo*.

Экспериментальная часть

7. Изучить особенности и темпы нарушения биохимических показателей, и состояние про- и противовоспалительных цитокинов у крыс с экспериментальной НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.
8. Изучить изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени у крыс с экспериментальной НАЖБП под действием барокамерной гипобарической гипоксии.
9. Изучить влияние гипобарической барокамерной гипоксии на морфометрические показатели гепатоцитов крыс с экспериментальной НАЖБП.
10. Изучить эффективность различных схем лечения НАЖБП под действием барокамерной гипобарической гипоксии.

Соответствие объекта исследования цели и задачам диссертационной работы:

Клиническая часть материала включала в себя 6720 посетителей кабинета ультразвуковой диагностики городской клинической больницы №1 и 733 пациентов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана.

Решение задач экспериментальной части выполнена на 191 беспородных крысах-самцах. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 серии – низкогорную серию и серию, в которой животные подвергались действию барокамерной гипоксии. В основе моделирования НАЖБП путем формирования метаболического синдрома у лабораторных крыс был взят содержание животных на диете, богатой фруктозой и жиром. Биохимические показатели печени и морфология с морфометрией изучались на 5-й и 10-й неделях формирования стеатоза и стеатогепатита. Животные были пролечены с применением 3х способов: здоровой диеты, Витамина Е и метформина.

Обе части исследования соответствуют искомым специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день НАЖБП представляет собой наиболее частую причину хронического заболевания печени в развитых странах с глобальной распространенностью 25% среди взрослых. Сегодня существует понятие мультифакторного патогенеза, включающее различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета, микробиота. Но некоторые патогенетические механизмы развития НАЖБП изучены еще недостаточно, в частности влияние экологических и климатических факторов (особенно влияние высокогорной гипоксии). Свежие публикации, свидетельствующие о протективном эффекте хронической высокогорной гипоксии на прогрессирование НАЖБП у экспериментальных животных, начали поступать из Китая только в июле 2020 года. Об исследованиях пациентов с НАЖБП в условиях высокогорья в литературе не встречается. На человека в горных условиях действует комплекс различных факторов, ведущим которого является гипоксия. Именно ей были посвящено множество работ наших великих отечественных учителей.

Так как гипоксия первостепенно влияет на энергетический обмен в клетке, изучение патогенетической связи внутриклеточного АТФ и прогрессирования НАЖБП в условиях высокогорья является актуальным.

Клинические симптомы при НАЖБП обычно неспецифичны и часто обнаруживаются при обследованиях, проводимых по другим причинам по повышенному уровню печеночных ферментов или случайной находке признаков жировой инфильтрации печени при ультразвуковой визуализации. В повседневной практике его трудно заподозрить, особенно у людей с нормальной массой тела. Несмотря на интенсивные исследования и большие инвестиции фармацевтических компаний, в настоящее время нет лекарств для лечения НАЖБП, специально одобренных регулирующими органами. Также отсутствуют работы, посвященные изучению влияния различных препаратов, используемых при НАЖБП в условиях высокогорья.

Учитывая вышеизложенное, актуальность данного клинико-экспериментального исследования НАЖБП в условиях горной гипоксии не вызывает сомнения.

3. Научные результаты

В работе представлены научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития медицинской науки (внутренние болезни).

3.1. Научная новизна полученных результатов:

Диссертационное исследование Токтогуловой Нургуль Асылбековны представляет собой клиническое и экспериментальное исследование неалкогольной жировой болезни печени, выполненное на большом фактическом материале с применением современных методов исследования. Достоверность результатов подтверждена статистическими методами.

Автором впервые представлена высокая распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени у взрослых, обращающихся за лечением по поводу любого заболевания в клиники города. Доказано, что при НАЖБП наблюдается высокая коморбидность с такими заболеваниями, как КБС, АГ, ХОБЛ и ХБП.

Впервые определена структура НАЖБП у этнических кыргызов и доля фенотипа НАЖБП без ожирения, которая составляла от 19,8% до 25,2%. Впервые автором обоснована роль высотной гипоксии в нивелировании синдрома цитолиза и нарушения липидного обмена при НАЖБП. Впервые выявлено, что сочетание НАЖБП с СД2 значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование стеатогепатита, проявляющийся в трёхкратном ускорении формирования фиброза печени и падением цитозольного АТФ у больных, проживающих в условиях среднегорья. Предположено, что популяции среднегорцев при НАЖБП и СД2 типа демонстрируют наибольшую чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину.

Автор впервые выявил, что высокогорная группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП отличается низким темпом прироста печеночных ферментов, активацией провоспалительных цитокинов, отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра.

3.2. Материал диссертации, описание методик сбора материалов, аргументация научных выводов, а также результаты исследования позволяют заключить, что научные выводы обоснованы. Основные положения диссертации, заключения и практические рекомендации научно обоснованы и подтверждены результатами клинических и лабораторных исследований. Практическая ценность данного исследования подтверждается внедрением результатов в практику на республиканском уровне.

3.3. **Теоретическое значение работы** заключается в использовании полученных результатов в обучающем процессе студентов высших медицинских учреждений, клинических ординаторов и в клинической практике гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов и семейных врачей.

3.4. Соответствие квалификационному признаку: представленная диссертация на соискание ученой степени доктора наук является индивидуальной научно-квалификационной работой, представленной в виде специально подготовленной рукописи, содержание которой отвечает решению задач, имеющих значение для соответствующей отрасли знаний.

4. Практическая значимость полученных результатов для терапевтической службы Кыргызской Республики.

Обоснована необходимость комплексного обследования больных с НАЖБП, с целью ранней диагностики ее формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска ССЗ и СД2 относительно высоты проживания.

На основании полученных данных, определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском развития фиброза печени с учетом особенностей патогенеза НАЖБП в зависимости от высоты проживания, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение.

Результаты, полученные при изучении взаимосвязи НАЖБП и выявленных сопутствующих заболеваний, предполагают поэтапное внедрение алгоритмов ведения коморбидных пациентов с НАЖБП.

Проведенное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных НАЖБП, а также особенностей ответа на инновационный препарат эмпаглифлозин, позволяет персонализировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП с и без СД2 у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.

Предложенная методика определения цитозольного АТФ на примере применения эмпаглифлозина, основанного на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток, может применяться на практике с целью персонализированной оценки ответа на различные дозы лекарственных препаратов.

Экспериментально обоснована и показана эффективность применения комбинации витамина Е и здоровой диеты в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.

Получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени».

Основана Кыргызско-Европейская лаборатория трансляционной медицины на базе КГМА им. И.К. Ахунбаева.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Вопросы и замечания:

6.1. Добавление нескольких рисунков, отражающих нарушение микроциркуляции и регенерации в условиях гипоксии, приукрасило бы диссертацию.

6.2. Рекомендую в диссертацию добавить вашу версию схемы патогенеза, объединяющего поражение печени в условиях гипоксии, развивающегося вследствие горной гипоксии и сахарного диабета.

6.3. Насколько я знаю, в Кыргызстане нет исследования на АТФ. Где вы проводили данное исследование?

6.4. Есть ли корреляция между динамикой изменения ферментов и цитокинов в условиях барокамерной гипоксии с данными больных, проживающих в высокогорье?

6.5. По вашим наблюдениям, отличается ли распространенность НАЖБП и его форм у этнических кыргызов от представителей других наций?

7. Предложения: желательно внести поправки в диссертацию согласно вышеприведенным замечаниям.

8. Рекомендация: назначить

В качестве ведущей организации Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Первым официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора А.Ш. Сарыбаева – старшего научного сотрудника, профессора Национального Центра кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова, имеющего публикации, близкие к проблеме данной работы:
- Полупанов А.Г., Дуйшеналиева М.Т., Сарыбаев А.Ш. и др. Распространенность абдоминального ожирения и ассоциированных с ним факторов среди сельских жителей чуйского региона Киргизской республики (по результатам исследования интерэпид) // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25., № 3. – С. 30-35.

- Чазова И.Е., Шестакова М.В., Сарыбаев А.Ш. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 2 (35). – С. 6-61.

2. Вторым официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора В.С. Рахметову - профессора кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан), Председателя Общества специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля, близкие к проблеме данной работы:

- Нерсесов А. В. и др. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 31. – №. 5. – С. 34-50.

- Рахметова В. С. и др. Клинический случай лечения первичного билиарного цирроза печени мононуклеарными клетками аутологичного костного мозга //Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №. 1 (35). – С. 62-65.

- Rakhmetova V. et al. Clinical cases of treatment of patient with primary biliary cirrhosis by autologous bone marrow cell transplantation //Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2015. – Т. 1. – №. 35. – С. 62-65.

3. Третьим официальным оппонентом – доктора медицинских наук, профессора Б.А. Эраалиева – заведующего отделением гнойной хирургии Национального хирургического центра имени академика М. М. Мамакеева, близкие к проблеме данной работы:

- Жортучиев Р.К., Чапыев М.Б., Эраалиев Б.А. Сравнительная оценка результатов эндовидеохирургических вмешательств при желчекаменной болезни// Научное обозрение. Медицинские науки. 2019. № 1. С. 16-20.

- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Особенности течения раневого процесса в условиях адаптации и деадаптации к высокогорью (обзор литературы)// Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2017. № 3. С. 154-159.

- Ниязов Б.С., Динлосан О.Р., Эраалиев Б.А. и др. Сравнительная характеристика течения раневого процесса в период деадаптации к высокогорью // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016. № 3. С. 46-50.

