

установленного этиологического фактора их развития, с необходимостью комплексного подхода в диагностике, мультидисциплинарностью подходов к терапии.

Не менее актуальным в медицине на сегодняшний день является вопрос коморбидности, который широко изучается и в гастроэнтерологии, и касается, в том числе, взаимных ассоциаций ВЗК и патологии печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени среди взрослых. На сегодняшний день данные опубликованных исследований свидетельствуют о частоте выявления НАЖБП среди пациентов с ВЗК от 1,5 до 40%. В современной литературе имеются данные о том, что развитие НАЖБП у пациентов с ВЗК вероятно связано с приемом медикаментов, таких как стероиды, с изменениями микробиома кишки, с вовлечением тонкой кишки в воспалительный процесс, с резекциями кишечника, а также с распространенностью поражения в кишке и дефицитом питания пациента.

Однако вопросы коморбидности и взаимовлияния патологических процессов ВЗК и НАЖБП изучены недостаточно. На сегодняшний день известен ряд патогенетических звеньев, общих для ВЗК и для НАЖБП, среди которых существенную роль играет повышенная кишечная проницаемость, обуславливающая поток провоспалительных цитокинов и антигенов микробиоты в портальный кровоток. Однако, реальное клиническое значение данных патогенетических факторов неизвестно, а работы по этому вопросу немногочисленны.

Диссертационное исследование Я.А. Краснера посвящено решению актуальной проблемы по выявлению ассоциаций между патологией кишечника и неалкогольным стеатогепатозом на модели пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.
Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе диссертанта впервые продемонстрирована частота неалкогольного стеатогепатоза (48%), в том числе неалкогольного стеатогепатоза с синдромом цитолиза (12%) в российской популяции больных с ВЗК, частота фиброза печени (26%) у больных ЯК и БК, коморбидными с НАЖБП.

В диссертационной работе именно на когорте пациентов с ВЗК показано наличие сочетания двух и более известных факторов риска НАЖБП более, чем у трети больных. У больных ЯК и БК выявлены общие факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом – компоненты метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия). Между тем, автором получены интересные данные о том, что среди пациентов с ВЗК в 15% (при ЯК) и в 17% (при БК) случаев НАЖБП диагностируется в отсутствие метаболических факторов риска у больных.

Но при этом, впервые были выявлены факторы риска, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом, различные для больных ЯК и БК (непрерывное течение заболевания, резекция кишки в анамнезе, прием тиопуринов, наличие внекишечных проявлений, частота госпитализаций более 1 в год – при БК; применение ГКС, меньших доз пероральных аminosалицилатов – при ЯК).

В работе продемонстрирована большая частота выявления неалкогольного стеатогепатоза у больных ВЗК с активным воспалительным процессом на момент исследования и более тяжелыми вариантами течения заболевания кишечника. Интерес вызывает обнаружение автором протективных факторов в отношении развития НАЖБП, таких как прием пациентом более высоких доз пероральных аminosалицилатов.

Диссертантом для изучения частоты и особенностей неалкогольного

стеатогепатоза у больных ВЗК проведено исследование выборки больных, состоящих в базе данных – «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017).

В диссертационное исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом БК или ЯК, подтвержденным эндоскопическими и гистологическими исследованиями (средний возраст больных был равен $40,6 \pm 14,8$ года), с выполненными до момента включения, но не ранее чем за 1 год до включения в исследование ультразвуковым исследованием (УЗИ), или компьютерной томографией, или магниторезонансной томографией органов брюшной полости. Всего в исследование было включено 123 больных с ЯК и БК, из них 60 – с ЯК и 63 – с БК. В зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза больные подразделялись на соответствующие группы: БК без неалкогольного стеатогепатоза ($n=31$) и с неалкогольным стеатогепатозом ($n=32$), ЯК без неалкогольного стеатогепатоза ($n=32$) и с неалкогольным стеатогепатозом ($n=28$).

Все больные обследованы по единому протоколу, с применением стандартизованных опросников и валидизированных расчетных индексов для оценки активности ЯК и БК, степени фиброза печени. Дизайн исследования – одномоментное поперечное.

Работа Я.А. Краснера выполнена на достаточном фактическом материале: было обследовано 123 пациента (55 мужчин и 68 женщин) с ВЗК, из них 60 – с ЯК и 63 – с БК. Частота выявления неалкогольного стеатоза печени составила 48% от всех обследованных лиц с ВЗК.

У больных ЯК и БК частота неалкогольного стеатогепатоза статистически значимо не различалась и составляла 47% и 51%, соответственно, что отразилось на формировании равнозначных для дальнейшего сравнения групп.

Полученные автором диссертации результаты объективны и базируются на четком плане исследования, корректно сформированных группах пациентов, использовании современных и информативных лабораторно-инструментальных методов исследований. Методы статистического анализа количественных и качественных признаков адекватны поставленным задачам. Выдвинутые в диссертации положения хорошо аргументированы, отражают существо полученных данных.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором. Проведенный анализ диссертационной работы позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные теоретические и практические вопросы.

Результаты исследования позволяют расширить представления о патогенетических аспектах неалкогольного стеатогепатоза у больных с ВЗК. Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости формирования дифференцированного подхода к скринингу НАЖБП у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

Диссертантом по итогам работы среди пациентов с ВЗК выделены группы риска развития НАЖБП (больные ЯК или БК с компонентами метаболического синдрома; больные БК, перенесшие оперативное лечение в анамнезе, имеющие внекишечные проявления основного заболевания, а также с непрерывным течением БК; больные БК младше 40 лет без артериальной гипертензии, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и абдоминального ожирения, проходящие стационарное лечение по поводу основного заболевания более 1 раза в год).

Однако, продемонстрированная в результате исследования невысокая частота фиброза печени и отсутствие тяжелого фиброза (F3 и F4 стадий) в исходе НАЖБП, позволяет предположить, что неалкогольный

стеатогепатоз у больных ВЗК в основном не требует интенсивного медикаментозного лечения, что имеет большое значение для предотвращения полипрагмазии.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Личный вклад автора заключается в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования пациентов, а также в выполнении анализа доказательной научной базы, представленной в источниках литературы, осуществлении патентно-информационного поиска для определения степени разработанности проблемы. Автор участвовал в составлении регистра ВЗК. На основании поставленных цели и задач автором работы самостоятельно проводился набор больных с последующей статистической обработкой полученных данных.

Оценка структуры, содержания работы и соответствие требованиям, предъявляемым к диссертациям. Диссертация Я.А. Краснера написана в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу с описанием результатов собственных исследований, заключение, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. Общий объем работы занимает 123 страницы.

В обзоре литературы автор подробно характеризует современное состояние проблемы коморбидности ВЗК с НАЖБП, описывает известные факторы, ассоциированные с формированием неалкогольного стеатогепатоза в общей популяции и среди пациентов с ВЗК. Автор приводит сведения о малоизученных факторах, с предполагаемой патогенетической ролью в развитии НАЖБП или являющихся предикторами худшего прогноза течения ВЗК, таких как состояние микробиоты, СИБР, «ползучий жир».

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования с подробным указанием критериев включения и исключения в исследование, которые относятся как к критериям, связанным с ВЗК, так и НАЖБП.

Кроме того, в данной главе приведены все параметры течения ВЗК, анализ которых был положен в основу выводов и практических рекомендаций.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, автор кроме текстового описания полученных результатов использует представление данных в виде 28 таблиц и 11 рисунков.

Список литературы в полной мере отражает основные публикации отечественной (45 источников) и зарубежной литературы (120 источников) по изучаемой проблеме. Имеются ссылки на публикации, осуществленные ранее 2000 года, в связи с чем автору стоит указать, что эти литературные источники являются фундаментальными в отношении обсуждаемой проблемы, либо отражают ее нерешенность на протяжении длительного времени.

Материал диссертации изложен последовательно, в соответствие с поставленной целью и задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов диссертации, последовательно вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершенной.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Количество и значимость работ, опубликованных автором, является достаточным.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты, полученные Я.А. Краснером, могут быть использованы в работе гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики. Результаты исследования внедрены в практику гастроэнтерологического и поликлинического отделений

Городской клинической больницы № 12 (Новосибирск), в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

В целом положительно оценивая диссертационную работу, отмечая ее актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость, хотелось бы получить у автора ответ на следующие вопросы:

1. Есть ли у автора данные о частоте выявления НАЖБП в зависимости от индексов активности ВЗК (индекса Мейо для ЖК и CDAI для болезни Крона)?

2. Из представленных данных следует, что у пациентов с ВЗК частота выявления неалкогольного стеатоза и неалкогольного стеатоза с синдромом цитолиза несколько выше у лиц, которые получали терапию азатиоприном. Можно ли утверждать, что наличие цитолитического синдрома не связано с побочными эффектами и лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛИПП) у данных пациентов?

Высказанные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки результатов диссертационного исследования.

Заключение. Диссертация Якова Аркадьевича Краснера на тему «Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой сформулировано и обосновано решение научной задачи, касающейся выявления частоты и факторов, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатозом у больных с ВЗК, что имеет важное значение для специальности «Внутренние болезни».

Все вышеуказанное позволяет считать диссертационную работу Я.А.Краснера полностью соответствующей требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства № 355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автора достойным присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены, отзыв одобрен на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 13 от 28.10.2019 г.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


И.Г. Бакулин



Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Телефон 8 (812) 303-50-01, 8 (812) 303-50-35

Телефон: +7(812)328-20-00

e-mail: rectorat@szgmu.ru