

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинский наук, профессора Осипенко Марины Федоровны
на диссертационную работу Пан Анастасии Александровны
«Состояние азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами
фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой
болезнью печени», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Важность данного исследования для медицинской науки и практики не вызывает сомнений. В 21 веке метаболические заболевания распространены и представляют серьезную проблему для глобального здравоохранения. Наблюдается тревожный рост показателей заболеваемости и смертности, связанных с этими заболеваниями, что подчеркивает необходимость скоординированных глобальных действия, направленных на то, чтобы остановить распространение этих серьезных заболеваний и улучшить показатели здоровья населения во всем мире.

Интерес к метаболическим расстройствам огромен, предпринимаются попытки найти общие детальные механизмы развития патологии различных систем органов: сердечно-сосудистой системы, эндокринных органов, почек, печени в рамках метаболических нарушений и выработать общие стратегии ведения этих пациентов.

Важно понять механизмы, связывающие неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП)/метаболически ассоциированную болезнь печени (МАЖБП) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит выделить потенциальные терапевтические подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов данной группы.

Связь между фибрилляцией предсердий (ФП) и МАЖБП/НАЖБП изучается последнее время. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что НАЖБП может быть связана с более высоким риском развития ФП. Активно изучаются

механизмы взаимосвязи с учетом специфических факторов: особенности популяции, тяжесть НАЖБП/МАЖБП, другие кардиометаболические факторы риска. Одним из возможных связующих патогенетических факторов между патологией печени и сердечно-сосудистой системой можно рассматривать нарушения азотистого обмена с повышением уровня аммиака в крови, ассоциированным с ухудшением работы всей поперечнополосатой мускулатуры, включая миокард.

Поэтому попытка оценить показатели азотистого обмена при сочетанной патологии в рамках активно изучаемого кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (термин, введенный экспертным российским сообществом) своевременна и необходима.

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

Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне. Работа хорошо спланирована. Прописан дизайн исследования: наблюдательное рандомизированное проспективное исследование. Цель исследования касается динамического изучения состояния азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с НАЖБП и влияние на течение патологии гипоаммониемической терапии. Сформулировано 5 задач в рамках поставленной цели исследования.

Определены и подробно описаны методы включения/невключения/исключения больных в исследовательские группы. Все больные были разделены на 3 группы с использованием стратифицированной рандомизации. Дана их подробная характеристика по полу, возрасту, сопутствующей патологии, результатам функционального исследования сердца, печени, состояние мышечной системы. У всех пациентов была диагностирована НАЖБП согласно отечественным клиническим рекомендациям. Первые две группы имели различные формы ФП (1-я – пароксизмальную форму; 2-я – постоянную или персистирующую форму). К третьей группе относились пациенты с синусовым

ритмом. Всего 204 больных в возрасте от 45 до 75 лет. Всем больным в динамике наблюдения оценивались различные показатели состояния, включая уровень аммиака.

Перспективная часть исследования касалась и коморбидных больных с НАЖБП и постоянной или персистирующей формой ФП, у которых выявлялась гипераммониемия (63 человека). Обе группы получали стандартную терапию, а вторая подгруппа как дополнение и гипоаммониемическую (L-орнитин-L-аспартат).

Подробно изложены методы обследования больных, критерии постановки диагноза, касающиеся как сердечно сосудистой системы, так и состояния печени. Дополнительно осуществлялся забор крови на аммиак с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 4140. Степень тяжести гипераммониемии определялась согласно практическим российским рекомендациям «Гипераммониемия у взрослых-2025». Оценивались с помощью валидизированных опросников уровень усталости, качества жизни, признаки энцефалопатии, показатели кистевой динамометрии, которая также характеризует показатель мышечной силы.

Используемые автором методы исследования современны, полностью адекватны поставленным цели и задачам, что подтверждает обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автор исследования подробно и всесторонне исследовал уровень аммиака в сыворотке крови в зависимости от формы ФП. Впервые было показано, высокая распространённость гипераммониемии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и НАЖБП (74,8 %) по сравнению с пациентами без аритмии (51,2 %). Наиболее высокий уровень аммиака был зафиксирован у больных с пароксизмальной формой ФП, а самый низкий у больных, имеющих

синусовый ритм. В группе с пароксизмальной ФП и НАЖБП преобладала средняя степень гипераммониемии, тогда как в группах с постоянной или персистирующей ФП и НАЖБП, ИБС с синусовым ритмом и НАЖБП превалировала лёгкая степень гипераммониемии.

Важным интересным впервые установленным является факт снижения уровня аммиака после медикаментозной кардиоверсии с восстановлением синусового ритма. Всесторонне проанализированы колебания аммиака у лиц после восстановления ритма, в зависимости от рецидивов аритмии, которые показали, что больные с более высоким уровнем аммониемии во время пароксизма и после восстановления синусового ритма чаще обращались в стационар с рецидивом пароксизма ФП, чаще госпитализировались с рецидивом аритмии в течение 1 года. Выявленные ассоциации между аритмией и гипераммониемией помогают глубже понять механизмы ее развития и влияния на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Установлена ассоциация между уровнем гипераммониемии и натрийуретическим пептидом (умеренная корреляционная связь $r_s = 0,665$, $p = 0,001$), а также между гипераммониемией и фракцией выброса левого желудочка (отрицательная корреляционная связь умеренной силы $r_s = -0,463$, $p = 0,04$). По мере снижения фракции выброса уровень гипераммониемии нарастал. Статистически значимые различия мышечной силы были зафиксированы между группами. Так более низкие показатели имели пациенты с постоянной формой ФП и НАЖБП по сравнению с пароксизмальной формой ФП и НАЖБП и ИБС, синусовым ритмом и НАЖБП ($p < 0,001$).

Включение в комплексную терапию больных с ФП и НАЖБП с гипераммониемией L-орнитина-L-аспартата привело к снижению уровня аммиака в крови. Большинство показателей качества жизни (8 из 10), в том числе суммарные значения физического и психического состояния, у пациентов с фибрилляцией предсердий значимо были хуже, чем у больных без аритмии и улучшались после купирования гипераммониемии.

Материал неплохо статистически обработан с использованием программы StatTech v. 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия). При нормальном распределении результаты описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) и указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения применялся критерий Стьюдента, для анализа двух связанных выборок - парный. Рассчитывался коэффициент корреляции Стьюдента при необходимости.

Сформулированные автором принципиальные позиции, выводы (5) и практические рекомендации (3) хорошо аргументированы, логичны, обоснованы и вытекают из полученных результатов работы. Сформулировано 3 научных положения, выносимых на защиту.

Оценка теоретической и практической значимости

Проведенный комплекс исследований заставляет предположить, что фактором, вносящим вклад в развитие нарушений ритма у больных НАЖБП, является гипераммониемия, как один из универсальных факторов, влияющих на функционирование мышечной ткани и сердечной мышцы. ФП является активным участником метаболических нарушений, по мнению автора.

Определение уровня аммиака в крови современными методами целесообразно проводить у коморбидных больных с различными формами ФП в сочетании с НАЖБП с целью коррекции нарушений азотистого обмена, а также более выраженные и продолжительные нарушения азотистого обмена являются маркерами более тяжелых вариантов течения кардиальной патологии (более тяжелых нарушений ритма, снижения сократительной способности миокарда, когнитивных расстройств). Коррекция гипераммониемии гипоаммониемическим препаратом L-орнитина-L-аспартатом у данной когорты пациентов позитивно влияет на уровень аммиака и ассоциированное с ним физическое и психоэмоциональное состояние.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Работа написана в традиционной манере, хорошо и грамотно изложена на 121 странице машинописного текста. Включает разделы введения, обзора литературы с подробным изложением имеющихся данных о причинах и роли гипераммониемии в патологии внутренних органов, включая патологию печени и сердечно-сосудистую патологию. Во второй главе подробно изложены материалы и методы. Третья глава собственных исследований имеет 4 раздела, касающихся оценки уровня гипераммониемии, результатов оценки психоэмоционального, когнитивного и физического состояния, а также уровня усталости, активного внимания. Затем дана оценка эффективности гипоаммониемической терапии при диагностировании нарушений азотистого обмена. Хорошо написаны разделы обсуждения и заключения. Выводы, практические рекомендации конкретны, обоснованы, вытекают из полученных и обсуждаемых данных. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 25 рисунками. Разбор клинических случаев украсил бы работу вне сомнения. Список литературы содержит 150 источников, из которых 65 отечественных и 85 зарубежных. Около 60 % публикаций в списке литературы относятся к последним 5 годам. В приложениях приведены все используемые анкеты и тесты.

Соответствие содержания автореферата основным положениями диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней» утв. Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 в действующей редакции от 24.01.2024.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Принципиальных замечаний в работе нет. Отмечены единичны грамматические неточности. Считаю, что было бы разумным описать формирование группы «здоровых лиц» и пояснить, где и почему были использованы результаты исследований «здоровой группы» или «референсные» значения. Не совсем правильно полагать, что тест связи числе высоко специфичен для диагностики печёночной энцефалопатии. К сожалению, он достаточно высоко чувствителен, но не имеет высокой специфичности. Интересно было бы определить наличие стеатогепатита и уровня фиброза у больных. Всесторонне проанализированы различные факторы в зависимости от гипераммониемии, но добавление унивариантного и множественного регрессионного анализа было бы уместно и сделало бы результаты более наглядными и убедительными.

При изучении диссертации возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в процессе публичной защиты и которые вне сомнений свидетельствуют об интересе к работе:

1. Как Вы объясните результаты динамометрии статистически значимо ассоциированный с формой ФП?
2. Как Вы объясните рост уровня аммиака в сыворотке крови у больных, находящихся в стационаре по поводу персистирующей формы ФП в процессе лечения?
3. Наличие неалкогольного стеатогепатита, уровень фиброза был ли ассоциирован с уровнем аммониемии?
4. Почему в качестве гипоаммониемического средства был выбран L орнитин – L аспарат?

Заключение

Диссертационное исследование Пан Анастасии Александровны «Состояние азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации

Пан Анастасии Александровны на тему: «Состояние азотистого обмена у коморбидных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Фамилия, имя, отчество	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Осипенко Марина Фёдоровна	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д.52; +7(383) 222-32-04; https://www.ngmu.ru ; rector@ngmu.ru , заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней	Доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.03 – патологическая физиология), профессор	<p>1. Linciclibat in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / G. M. Hirschfield, Ch. L. Bowlus, D. E. J. Jones [et al.] // The Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2026. – Vol. 11, No. 1. – P. 22-33. – DOI 10.1016/s2468-1253(25)00192-x.</p> <p>2. Жирнокислотный профиль мембран эритроцитов и сыворотки крови при жировой болезни печени / М. В. Кручинина, М. Ф. Осипенко, Р. А. Букарев [и др.]. – Новосибирск: ООО «Офсет-ТМ», 2025. – 304 с. – ISBN 978-5-85957-229-8.</p> <p>3. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2025. – Т. 35, № 1. – С. 94-152. – DOI 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152.</p> <p>4. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для дифференцирования начального и выраженного фиброза у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного и смешанного генеза / М. В. Кручинина, М. Ф. Осипенко, Р. А. Букарев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2025. – № 3(235). –</p>

	лечебного факультета	<p>С. 66-78. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-66-78.</p> <p>5. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике» / С. В. Оковитый, М. Ю. Надинская, М. В. Маевская [и др.] // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 8. – С. 8-16. – DOI 10.21518/ms2025-237.</p> <p>6. Возможности комбинированной терапии хронических заболеваний печени - результаты многоцентрового исследования «ПРОМЕТЕЙ» / Ч. С. Павлов, Т. А. Туранкова, Д. А. Теплох [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 56-68. – DOI 10.17116/dokgastro20251403156.</p> <p>7. Ассоциации между жировой болезнью печени и инфицированием Helicobacter pylori / М. В. Кручинина, М. Ф. Осипенко, А. В. Белковец, П. А. Сеньшина // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 50-57. – DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-50-57.</p> <p>8. Associations of viscoelastic, electrical parameters of erythrocytes with fatty acid levels of erythrocyte membranes, blood serum in patients with fatty liver disease / M. V. Kruchinina, M. F. Osipenko, A. A. Gromov, R. A. Bukarev // United European Gastroenterology Journal. – 2025. – Vol. 13, No. S8. – P. 1279. – DOI 10.1002/ueg2.70036.</p> <p>9. Факторы прогрессирования, замедления и регрессии фиброзы печени при хронических заболеваниях печени / Ю. В. Макарова, М. Ф. Осипенко, М. В. Кручинина [и др.] // Вестник терапевта. – 2025. – № 4(69). – С. 68-95.</p>
--	----------------------	---

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни), заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Новосибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации



(Handwritten signature)

Осипенко Марина Фёдоровна

Подпись профессора М.Ф. Осипенко заверяю:
Начальник отдела кадров



ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК _____
« 30 » 03 20 26 г.

О.А. Кох

«30» марта 2026 г.