

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Фадєєнко Галини Дмитрівни
на дисертаційну роботу Грібенюк Олени Вікторівни
«Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки у
модифікації перебігу гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації
медикаментозного лікування»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за фахом 14.01.02- внутрішні хвороби**

Актуальність теми

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найбільш розповсюджених захворювань органів травлення та супроводжує низку інших захворювань внутрішніх органів у вигляді окремого компонента. Жирова інфільтрація печінки, як правило, є обов'язковою складовою ожиріння, цукрового діабету, атеросклерозу, метаболічного синдрому. Дослідження останніх років довели, що НАЖХП є самостійним суттєвим фактором ризику серцево-судинних ускладнень та катастроф, що перебільшує, наприклад, атерогенну дисліпідемію.

Поряд з цим гіпертонічна хвороба (ГХ) – є дуже розповсюдженим захворюванням в усьому світі, яка не має соціальних, географічних, статевих обмежень та має тенденцію до омолодження.

Сполучення НАЖХП та ГХ можуть бути обумовленими не тільки випадковим збігом, обумовлених їх частотою, а й – наявністю спільних ланок патогенезу, які можуть впливати на перебіг кожного з захворювань, та мають взаємну обтяжуючу дію. Пошук патогенетичних механізмів, що впливають на перебіг обох захворювань викликає не тільки науковий академічний інтерес з точки зору їх коморбідності, а й має суто практичний, а саме – раннє виявлення НАЖХП при ГХ, її лікування та профілактика прогресування.

З цієї точки зору дисертаційна робота Грібенюк Олени Вікторівни, метою якої є

оцінити значення коморбідної НАЖХП з ГХ II стадії (ст.) та оптимізувати медикаментозне лікування шляхом визначення особливостей показників гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця, судин та нейро-гуморального статусу є безумовно актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дослідження з планом наукових робіт

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670. Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що у хворих на ГХ II ст. у рамках одного дослідження проведене одночасне комплексне вивчення критеріїв основних патогенетичних механізмів становлення артеріальної гіпертензії (АГ) та уточнені особливості змін СС системи у хворих на неускладнену ГХ без «морбідного» Ож та стеатозу печінки, які мають найменші гемодинамічні зміни та мінімальні відхилення біохімічних показників, що доповнює дані про певні адаптаційні механізми у хворих із неускладненою АГ.

Представлені дані щодо системної оцінки значення супутнього неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) для перебігу ГХ II ст., враховуючи коливання артеріального тиску протягом доби, структурно-функціональний стан серця і судин, судинно-рухливу функцію ендотелію, а також зміни метаболічних показників та активності неспецифічної системної запальної реакції (hsCRP та TNF). Отримані дані розширюють уявлення щодо незалежного впливу НАСП на гемодинамічні, зміни СС системи, окремі метаболічні зсуви та підвищують оцінку

загального кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ у поєднанні з стеатозом печінки.

Використання розробленої математичної моделі, яка відображає фенотипові особливості перебігу ГХ II ст. у хворих із супутнім НАСП дозволяє відокремити групи пацієнтів із високим ризиком для проведення ефективних індивідуалізованих профілактичних заходів, направлених на попередження прогресування захворювань.

Доведена ефективність додавання препаратів УДХК та мельдонію до складу базисної терапії пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II ст. і НАСП, що полягає у посиленні гіполіпідемічного ефекту, зменшення варіабельності артеріального тиску, покращення судинно-рухливої функції ендотелію, нормалізації метаболічних показників, зниження активності неспецифічного системного запалення (мельдоній), що дозволяє їх рекомендувати до використання у комплексному лікуванні зазначених захворювань.

Наукова новизна результатів підтверджується отриманими 4 патентами України.

Практичне значення одержаних результатів

В роботі доведена доцільність комплексної оцінки структурно-функціонального стану СС системи та окремих маркерів метаболічного обміну у хворих із II ст. ГХ в залежності від наявності супутнього НАСП. Розроблена методика бальної оцінки незалежних предикторів більш важкого перебігу при зазначеній коморбідності, яка сприяє стратифікації індивідуальних факторів ризику та обумовлює диференційований підхід до її лікування і вторинної профілактики.

Клінічне дослідження дало змогу оптимізувати тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ГХ II ст, у т.ч. із супутнім НАСП, шляхом впливу на функціональний стан печінки та окремі гемодинамічні показники. Оцінка ефективності та безпечності препаратів УДХК та мельдонію дозволила

рекомендувати їх у клінічній практиці для лікування хворих на ГХ II ст. із супутнім НАСП.

Отримані результати мають практичне значення в галузях медицини: терапії, гастроентерології, кардіології, сімейній медицині.

Основні результати дослідження впроваджені в практику кардіологічного і поліклінічного відділень ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, ревматологічних відділень із кардіологічними ліжками Чернівецької, Івано-Франківської обласних клінічних лікарень, відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати дослідження використовуються в педагогічному процесі на медичному факультеті та факультеті післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, медичних факультетах Буковинського державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, що також підтверджено відповідними актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

У дисертаційній роботі здобувачем обстежено достатню кількість хворих (170 хворих, з них 109 хворих на ГХ із супутнім НАСП та 61 хворих на ГХ без НАСП). Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Наукові положення дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, що були сформульовані здобувачем, обґрунтовані результатами досліджень. Вірогідність отриманих результатів забезпечено достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, а також сучасних методів статистичної обробки даних. Отримані результати дослідження проаналізовані. Постановлена мета, підпорядковані їй

задачі дослідження, сучасні високоінформативні методи обстеження хворих, достеменні методи аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Логічність висновків і практичних рекомендацій дозволяють стверджувати про обґрунтованість наукових положень, сформульованих у дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладені чітко, логічно за структурою і змістом.

Результати дисертаційної роботи були представлені на наукових з'їздах, конгресах, конференціях та симпозіумах, впроваджені у практику закладів охорони здоров'я, науково-дослідних установ. Даний факт свідчить про високій рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено у відповідності до сучасних вимог ДАК України. Дисертаційна робота викладена сучасною літературною українською мовою.

У вступі наведені актуальність обраного наукового напрямку, обґрунтована доцільність проведення дослідження, зазначений зв'язок з науковими темами і програмами, сформульована мета та завдання дисертаційної роботи, визначена наукова новизна та практична значущість, визначений особистий внесок.

Розділ 1 огляд літератури містить детальний аналіз сучасних даних щодо поширеності патогенезу коморбідного перебігу ГХ та НАСП, який обумовлений надлишковою масою тіла та абдомінальним ожирінням. Ретельно проаналізовані нейрогуморальні ланки патогенезу, що є спільними у обох захворювань. Визначені значення гемодинамічних змін, метаболічних порушень при ГХ із супутнім стеатозом печінки та оцінка загального кардіоваскулярного ризику у зазначених хворих. Наведено дані щодо медикаментозної корекції визначених захворювань та фармакологічні властивості УДХК та її ефекти при НАЖХП. Показано гепатопротекторну та кардіопротекторну дію мельдонію та його позитивний вплив

на процесі антиоксидантного захисту. Безумовною перевагою цього розділу є те що проаналізовані найсучасніші літературні джерела - переважно останніх 4 - 5 років.

У розділі 2 наведена клінічна характеристика об'єктів і методів дослідження. Детально описані застосовані методи досліджень (клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні методи дослідження). Описані методи лікування хворих. Ретельно описані застосовані сучасні методи математико-статистичного аналізу.

У розділі 3 наведені результати власних досліджень, присвячені вивченню показників гемодинаміки у досліджуваних хворих, а саме – моніторингу артеріального тиску, структурно-функціональних показників міокарда та судин та їх зв'язки з метаболічним статусом і різним індексом маси тіла, які суттєво погіршувалися при збільшенні останньої.

Розділ 4 присвячений визначенню стану метаболічних показників – ліпідного, вуглеводного, жирового обмінів та активності неспецифічного системного запалення у обстежуваних хворих з різним індексом маси тіла.

Коморбідний перебіг ГХ II ст та НАСП асоціювався із суттєвими проатерогенними змінами ліпідного спектру вуглеводного спектру, збільшенням активації неспецифічного системного запалення.

У розділі 5 надано опис розробленої патогенетичної моделі (образу) коморбідного хворого створену за допомогою множинної лінійної регресії з визначенням найбільш інформативних чинників, що досліджувалися. "Патогенетичний" образ хворого із коморбідним перебігом ГХ та НАСП відображає особливості перебігу захворювань, демонструє наявність характерного комплексу клініко-біохімічних і інструментальних порушень з великою долею ймовірності притаманного цим хворим з бальною оцінкою стану хворого для уточнення СС ризику.

6 розділ містить дані щодо ефективності лікування досліджуваних хворих за умови додаткового додавання до стандартної терапії препаратів УДЖК та мельдонію.

Запропоноване лікування сприяє більш суттєвому зниженню показників атерогенної дисліпідемії, зменшенню рівня артеріального тиску та його варіабельності, відновленню судинно-рухливої функції ендотелію, зниження активації системного запалення, підвищенню рівня адипонектину, що може, певною мірою, покращити метаболічний статус хворих.

Розділ 7 – аналіз та обговорення результатів дослідження в якому проведено ретельний аналіз отриманих результатів, їх узагальнення та інтерпритація.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню (277) кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань..

Дисертація викладена на 300 сторінках, з яких 151 сторінка займає основний текст; складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури (112 - кирилицею; 165 – латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 29 рисунками, 4 таблицями, 34 таблиці винесені у додатки.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 8 статей у журналах (у тому числі 6 – у фахових вітчизняних виданнях, 2 – у закордонних журналах (ОАЕ, Польща), 2 з яких зареєстровані у міжнародній

наукометричній базі Scopus («Лікарська справа», Україна, «Arterial Hypertension», Польща)) та 12 тез матеріалів конгресів та конференцій; оформлено 4 деклараційних патенти на корисну модель.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

1. При дослідженні хворих на НАСП визначалася тільки наявність стеатозу печінки без його кількісного вимірювання, проте саме кількісний вимір стеатозу мав би бути більш точним критерієм тяжкості захворювання, прогнозу перебігу та ефективності його лікування.
2. Дисертаційна робота не ілюстрована клінічними прикладами, хоча їх наведення мали б більш яскраво висвітлити її практичну цінність.

Проте, вищезазначені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на загальний висновок.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1. Чому для дослідження серед різних форм НАЖХП обрано саме неалкогольний стеатоз?
2. Чим Ваша дисертаційна робота відрізняється від подібних, де також вивчалася коморбідність ГХ з НАЖХП?
3. На які саме ланки патогенезу впливає УДХК та мельдоній у хворих на ГХ у сполученні з НАСП ?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці

Результати дослідження чітко сформульовані, на їх основі розроблені практичні рекомендації, які можуть бути використані в практичній діяльності відділень

терапевтичного, гастроентерологічного, кардіологічного профілю, лікарями загальної практики-сімейної медицини із метою покращення функціонального стану печінки, ефективної корекції дисліпідемії за одночасного покращення контролю артеріального тиску.

Висновок

Дисертаційна робота Грібенюк Олени Вікторівни «Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки у модифікації перебігу гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації медикаментозного лікування» є закінченим науковим дослідженням, в якому наведено вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності патогенетичного лікування хворих на ГХ в поєднанні з НАСП шляхом вивчення механізмів порушення функціонального стану печінки, метаболічних, гемодинамічних, структурно-функціональних показників серцево-судинної системи.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів ...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 (із змінами) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

Директор ДУ «Національний інститут
терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
доктор медичних наук, професор

*Відсутнє зазначення
до ради 27. XII. 18р.
Ч. сен*



Г.Д. Фадєєнко
 ДАТОВА ПОСТАНОВА
 ЗАКАНОМ НАЦІОНАЛЬНОГО ІНСТИТУТУ ТЕРАПІЇ
 ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
 АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ВІРНО

Посада ст. исп. з кадрів
 Підпис Г. Д. Фадєєнко

20 р.