

**ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології  
Харківського національного медичного університету,  
Журавльової Лариси Володимирівни**

на дисертаційну роботу **Нікіфорової Яни Василівни**  
на тему: «Корекція харчової поведінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з ожирінням та гіпертонічною хворобою» подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02- внутрішні хвороби

**Актуальність теми дисертації**

Проблема, якій присвячена дисертаційна робота Нікіфорової Яни Василівни, є актуальною як з точки зору медичних, так і соціально-економічних питань, оскільки останнім часом спостерігається значна поширеність коморбідного перебігу аліментарно-залежних хронічних неінфекційних захворювань (ХНЗ) у всьому світі. Серед таких ХНЗ розглядають неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), гіпертонічну хворобу (ГХ) та ожиріння.

Доведено, що модифікація способу життя та зменшення маси тіла хворих на НАЖХП та ожиріння на 7-10% за допомогою дієтичного харчування призводить до більш швидкого біохімічного та клінічного покращення та поліпшення гістологічної картини печінки. Доведеним є факт, що дотримання хворими на ГХ рекомендацій щодо зміни способу життя та зниження зайвої ваги дає змогу знизити артеріальний тиск (АТ) на 2-4 мм рт.ст., що в свою чергу зменшує ризик смерті на 7-10%. Відсутність на сучасному етапі чітких стандартів щодо профілактики та лікування НАЖХП, а тим більше її коморбідності з ГХ та ожирінням – захворювань, однією із основних причин розвитку яких є порушення харчування, підкреслює актуальність пошуку ефективних методів немедикаментозного лікування. Компласне пацієнтів до рекомендованих ВООЗ схем лікування залишається низьким, бо існуючі рекомендації носять загальний характер та не враховують індивідуальні особливості харчової поведінки (ХП) хворих - одного з головних факторів, який можливо та необхідно модифікувати з метою первинної та вторинної профілактики зазначених ХНЗ.

На сьогодні не існує даних щодо особливостей ХП та її корекції у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП з ГХ та ожирінням, в той час, коли дієтотерапія є одним з базових лікувальних заходів зазначених нозологій. Розуміння вибору харчової стратегії необхідне для призначення відповідної тактики немедикаментозного лікування та профілактики зазначених захворювань. Першочерговим для визначення цієї тактики є детальне вивчення особливостей ХП у хворих із коморбідним перебігом НАЖХП, ГХ та ожиріння.

Недостатньо уваги приділяється й вивченню ролі нутрігенетики у підвищенні загальної ефективності лікування хворих із зазначеною коморбідною патологією, хоча більшість хворих на ожиріння зазвичай мають в анамнезі числені невдалі спроби зниження ваги тіла або швидке повернення до істотної ваги по завершенню дотримання дієтичних призначень. На сьогодні доведено, що наявність різних поліморфізмів генів обумовлює особливості метаболічної відповіді індивідуума на вживання тих чи інших нутрієнтів. Тобто, харчовий статус (ХСт) пацієнта залежить від особливостей ХП, яка забезпечує або погіршує адекватну експресію генів, метаболізм та нормальне функціонування клітин для тривалого підтримання гомеостазу. Крім того, від особливостей нутрігенетики та ХП пацієнтів залежать темпи зниження ваги та можливість її стабілізації.

Отже, ХП – є загальним вагомим фактором ризику, який можливо та необхідно модифікувати з метою удосконалення тактики первинної та вторинної профілактики зазначених захворювань. Детальне вивчення порушень ХП та нутрігенетичних особливостей є першочерговим для визначення цієї тактики. Призначення лікувально-дієтичних рекомендацій щодо корекції ХП з урахуванням нутрігенетичних особливостей хворих із зазначеною коморбідною патологією є кроком наближення до персоналізованої медицини, яка є актуальною та пріоритетною у всьому світі.

### **Зв'язок теми дисертації з планом наукових робіт**

Виконане дисертаційне дослідження є складовою частиною планових науково-дослідних робіт (НДР) «Встановити генетичний поліморфізм ADIPOR2-гена та особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком» (держреєстрація №0113U001139) та «Розробити нову технологію персоналізованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічних порушень» (держреєстрація № 0109U001128) відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Здобувач є співвиконавцем зазначених НДР.

### **Наукова новизна**

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає в тому, що дисертантом вперше визначено особливості ХП хворих із коморбідним перебігом НАЖХП на тлі ГХ I-II стадії з різним ХСт та визначені три типи порушення ХП із вірогідним переважанням екстернального типу над емоціогенним та обмежувальним типами незалежно від вікової та гендерної категорії, стадії НАЖХП, ступеню ожиріння, стадії та ступеню ГХ.

Встановлено, що по мірі зростання ступеня порушень ХП збільшуються показники вісцерального ожиріння та дисфункції вісцеральної жирової тканини

(ВЖТ). Встановлено, що хворі на НАЖХП у поєднанні з ожирінням на тлі ГХ з екстернальним типом порушення ХП мають вірогідно вищі показники стеатозу печінки, який асоціюється з показниками дисфункції ВЖТ – індексом вісцерального ожиріння (ІВО).

Уперше проведено аналіз асоціації різних типів порушення ХП із показниками режиму, якісного та кількісного складу фактичного харчування (ФХ) хворих із зазначеною коморбідною патологією та проведено нутрігенетичне дослідження із аналізом асоціації нутрігенетичних особливостей із порушеннями у ХП. Визначено, що з порушеннями ХП певною мірою асоціюються лише поліморфізми Pro12Ala гена PPARG2 і Trp64Arg гена ADRB3. Встановлено, що екстернальний тип порушення ХП асоціюється з наявністю мажорного алеля 12Pro поліморфізму Pro12Ala гена PPARG2 та/або метаболічно несприятливого мінорного алеля 64Arg поліморфізму Trp64Arg гена ADRB3, що доводить необхідність індивідуальної корекції харчування з урахуванням нутрігенетичних особливостей з метою оптимізації метаболічної відповіді на вживання нутрієнтів.

На основі комплексного дослідження ХП та нутрігенетичних особливостей, метаболічних показників обстежених хворих розроблено та обґрунтовано індивідуальні рекомендації щодо підвищення ефективності лікування та вторинної профілактики зазначеної коморбідної патології, що поєднують індивідуальну корекцію виявлених порушень ХП та ФХ із додатковим призначенням полікозанолу на тлі стандартної терапії зазначених захворювань. Доведено, що призначення індивідуально розроблених рекомендацій щодо корекції ХП додатково до стандартної терапії вірогідно покращує харчовий стереотип, сприяє нормалізації ХП та вірогідно покращує метаболічні показники хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ та вісцеральним ожирінням, про що свідчить позитивна динаміка печінкових проб, показників ліпідного та вуглеводного обміну, зменшення сонографічних та КТ - ознак стеатозу печінки та показників вісцерального ожиріння.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практичне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я нових знань щодо типів ХП хворих на НАЖХП із вісцеральним ожирінням на тлі ГХ, частоти зустрічальності порушень ХП та їх взаємозв'язку з різними метаболічними порушеннями, а також впровадження розроблених методів діагностики та ефективного способу корекції порушень ХП, що дає можливість практикуючим лікарям підвищити ефективність лікування та вторинної профілактики зазначеної коморбідної патології.

Розроблений дисертантом «Алгоритм оптимізації профілактики у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з абдомінальним ожирінням на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням індивідуальних особливостей харчової поведінки та швидкості обміну речовин» дозволяє лікарям закладів практичної

охорони здоров'я оцінювати та своєчасно виявляти порушення у ХП та призначати відповідні індивідуальні рекомендації щодо корекції виявлених порушень. Для хворих із зазначеною коморбідною патологією (незалежно від показників індексу маси тіла (ІМТ)) при виявленні порушень ХП додатково до визначення окружності талії (ОТ) сімейним лікарям, терапевтам, гастроентерологам, кардіологам рекомендовано проведення моніторингу складу тіла із визначенням швидкості основного обміну (ШОО), відсотку ВЖТ та розрахунку ІВО, як більш точних показників метаболічних порушень для контролю ефективності призначеного лікування.

Результати роботи можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів терапевтичного, гастроентерологічного, кардіологічного відділень та лікарями загальної практики – сімейної медицини.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу відділення гастроентерології та терапії; клініко-діагностичного терапевтичного відділення; відділення артеріальної гіпертензії та захворювання нирок; консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»; терапевтичні відділення ДУ «Інститут неврології та психіатрії НАМН України»; КЗОЗ «Полтавська обласна клінічна лікарня»; КЗОЗ «Кіровоградська обласна лікарня»; КЗОЗ «Одеська обласна клінічна лікарня»; КЗОЗ «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня», що підтверджено відповідними актами впровадження.

### **Побудова та зміст дисертації**

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 192 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу, в якому висвітлено об'єкт та методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота проілюстрована 31 рисунками та містить 46 таблиці. Перелік використаної літератури містить 240 джерел, з яких 89 – кирилицею та 151 - латиницею.

**Вступ** присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, чітко формулює мету та завдання дисертаційної роботи, методичні підходи для виконання досліджень, вказує новизну та практичні значення результатів, описує особистий внесок здобувача, апробацію та впровадження у практику результатів дослідження, доповіді та публікації по дисертації.

**Розділ 1 (Огляд літератури)** містить аналіз новітніх даних літератури щодо досліджень ХП у хворих на ожиріння, ГХ, ЦД, ЖКХ, детально описано сучасний стан проблеми в світі та в Україні. Дані, що представлені автором обумовлюють необхідність проведення дослідження та вдосконалення існуючих підходів до



лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою та вісцеральним ожирінням в Україні.

**У другому розділі (Матеріали та методи дослідження)** чітко представлено дизайн дослідження, розподіл пацієнтів на групи, критерії включення/не включення хворих у дослідження, докладно викладений матеріал щодо лабораторних та інструментальних методів дослідження, що використано автором, план та схема обстеження хворих, наведені методи анкетування та детальна клінічна характеристика 180 обстежених осіб. Дисертантом встановлено, що не дивлячись на різні показники ІМТ усі хворі на НАЖХП при поєднанні з ГХ мали схожі метаболічні порушення: збільшенні показники обводу талії (ОТ), ВЖТ та ІВО, що відображують наявність в них вісцерального ожиріння, порушення ліпідного та вуглеводного обмінів у порівнянні із відповідними показниками групи контролю, які не перевищували референтних значень. При розподілі хворих на третілі за показниками ІВО, що відображує ступінь дисфункції ВЖТ, встановлено, що в залежності від показників ОТ вірогідних відмінностей виявлено не було, тоді як показники ІВО, що були віднесені до III третілі асоціювалися з вірогідно вищими показниками ВЖТ.

**Третій розділ (власні дослідження)** містить результати, що отримані автором. Представлено дані, щодо порушень харчової поведінки та зв'язок між цими порушеннями та метаболічними показниками і функціональним станом печінки, даними антропометричних досліджень та сумовані дані нутригенетичного обстеження. Результати дослідження підкреслюють значущість впливу особливостей ХП, які або сприяють, або ж, навпаки, перешкоджають реалізації конкретних генів білків – розвитку та прогресуванню метаболічних порушень. Встановлено, що ступінь порушень ХП хворих на НАЖХП у поєднанні із вісцеральним ожирінням на тлі ГХ асоціюється із показником дисфункції ВЖТ – ІВО та прогресуванням НАЖХП. На основі ретельного аналізу ХП, нутригенетичних особливостей та способу життя хворих на НАЖХП у поєднанні із ГХ та вісцеральним ожирінням дисертантом розроблені індивідуальні рекомендації щодо корекції ХП хворих на НАЖХП у поєднанні із ГХ та вісцеральним ожирінням.

**Четвертий розділ** представляє дані щодо ефективності призначення розробленого дисертантом немедикаментозного лікування хворих із зазначеною коморбідною патологією. Аналіз отриманих дисертантом даних власних досліджень дозволив довести, що призначення індивідуально розроблених рекомендацій щодо корекції ХП із додатковим застосуванням поліконазолу сприяло не лише зменшенню показників ІМТ, ОТ, відсотку ВЖТ, ІВО, вірогідному покращенню стану ліпідного та вуглеводного обмінів, а й вагомому зменшенню показників печінкових проб (АЛТ у 2,4 рази та АСТ у 2,5 разів у порівнянні із вихідними показниками), вірогідному зменшенню стеатозу печінки та істотному покращенню харчового стереотипу – у 86 % хворих.

У п'ятому розділі наведено аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, що відображують суть роботи та дозволяють оцінити повноту виконання поставлених завдань.

**Висновки та практичні рекомендації** відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань, але слід зазначити, що не всі використані публікації відповідають вимогам давності для включення в дисертаційне дослідження, а саме 5 років. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

#### **Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях**

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано **26 наукових праць**, з них 7 статей у фахових наукових виданнях України (3 статті одноосібно) та 3 статті у фахових іноземних наукових виданнях, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 1 авторське право на науковий твір, 14 тез у матеріалах та збірках вітчизняних та зарубіжних науково - практичних конференцій, з'їздів та конгресів.

#### **Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації**

Автореферат дисертаційної роботи Нікіфорової Яни Василівни повністю відповідає змісту дисертації, відображує та підкреслює її основні положення. Автореферат відповідає вимогам МОН України, щодо оформлення автореферетів дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук.

Таким чином, дисертаційна робота та автореферат дисертації Нікіфорової Я.В. за змістом, логікою побудови основних розділів, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах дисертації і авторефератах дисертації».

#### **Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту**

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

#### **Дискусійні положення та зауваження**

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, а саме:

- Розділ 3 перевантажено таблицями, дані яких через перевантаження інформацією краще б сприймалися у вигляді малюнків.

• В розділі власних досліджень доцільно вказувати перспективи подальших досліджень та більш широко проводити порівняння власних результатів дослідження із результатами вітчизняних та закордонних дослідників.

Ці зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному науковому рівні.

#### В процесі рецензування роботи з'явилися наступні запитання:

1. Що має більше значення у формуванні харчової поведінки: дослідженні у роботі генетичні фактори чи такі соціальні фактори як то виховання в родині, рівень стресу, інформаційні навантаження?
2. Які тенденції та терапевтичні підходи до корекції ХП у хворих із метаболічними порушеннями у світі?
3. Які подальші перспективи досліджень щодо ХП?

#### Висновок

Дисертаційна робота Нікіфорової Яни Василівни «Корекція харчової поведінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з ожирінням та гіпертонічною хворобою», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить нові, раніше не захищені обгрунтовані положення та в якій наведене вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності лікування та вторинної профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії 1-2 ступенів із вісцеральним ожирінням на підставі комплексного дослідження особливостей харчової поведінки, нутригенетичних особливостей та метаболічних показників обстежених хворих.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри внутрішньої  
медицини № 3 та ендокринології  
Харківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор

*Відгук надіслав  
до спец. вченої ради  
1.06.18р. ут. секр. /*



Л.В. Журавльова