

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, **Звягінцевої Тетяни Дмитрівни** 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

Профілактичний напрямок у медицині є стратегічно важливим для збереження здоров'я та якості життя нації. Одним із найважливіших компонентів є корекція поведінкових факторів ризику, як то харчова поведінка (ХП), рівень фізичного навантаження, куріння, здібність контролювати реакцію на стрес, тощо.

Дослідження останніх років довели прямий зв'язок характеру та кількості їжі з розвитком і прогресуванням метаболічних порушень. Патологічні зміни ХП призводять до цілого ряду хронічних неінфекційних захворювань (ХНЗ), серед яких ожиріння, гіпертонічна хвороба (ГХ), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одними з найпоширеніших та соціально значущих, які доволі часто протікають одночасно.

ХП обумовлена як генетичними, так і соціальними факторами, які обов'язково слід враховувати при розробці ефективних рекомендацій щодо корекції харчування хворих з аліментарно-залежними хронічними захворюваннями.

Однак, більшість досліджень продемонструвала складності при формуванні паттернів здорового харчування у хворих на ожиріння, ГХ та НАЖХП. Найбільш часто дослідження, що представлені на теперішній час в літературі не враховують генетичні фактори та індивідуальні психологічні особливості хворих. Водночас кількість клінічних досліджень не така велика, а отримані дані потребують уточнення.

Більшість досліджень побудована на оцінці змін ХП після надання стандартизованих рекомендацій, що носять загальний характер та не враховують індивідуальні особливості ХП хворих - одного з головних факторів, який можливо та необхідно модифікувати з метою первинної та вторинної профілактики зазначених ХНЗ. Комплаєнс пацієнтів до таких схем лікування залишається низьким.

Саме індивідуалізований підхід до корекції ХП, який запропоновано автором роботи, є найбільш актуальним та ефективним.

Вивчення особливостей ХП, нутрігенетичних особливостей та метаболічних показників хворих з коморбідним перебігом захворювань є вагомим кроком до персоналізованого підходу до лікування, який є пріоритетним у всьому світі.

Важливими перевагами немедикаментозної профілактики неінфекційних захворювань є те, що виключаються побічні ефекти лікарських засобів, потреба значних економічних витрат від хворого, може проводитися на протязі всього життя та одномоментно впливає на ризик розвитку різних захворювань, що має велику актуальність при коморбідному перебігу декількох ХНЗ.

Віще наведені факти обумовлюють медичну і соціальну актуальність представленої роботи.

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 персоніфікованого 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». Автор дисертаційної роботи є співвиконавцем зазначених НДР.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Дисертантом уперше проведено дослідження особливостей ХП хворих із коморбідним перебігом НАЖХП на тлі ГХ I-II стадії з різним ХСт. Отримані результати свідчать про те, що у хворих із зазначеною коморбідною патологією мають місце 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. Отримані результати доводять, що зростання ступеня порушень ХП асоціюється із збільшенням показників 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).

Дисертантом 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. Отримані результати свідчать, що з порушеннями ХП певною мірою асоціюються поліморфізми пролін-12-аланін (Pro12Ala) гена рецептору, що активується проліфератором пероксисом –гамма 2 (PPARG2) і триптофан-64-аргінін (Trp64Arg) гена бетта-3- адренорецептору (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.

Дисертантом 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 та нутрігенетичних особливостей 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.

Практичні рекомендації та висновки 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 15-тю актами впроваджень.

Оцінка змісту та побудови 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.

У «Вступі» викладено актуальність теми дисертації, переконливо обґрунтовано доцільність проведення дослідження, чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, наукову новизну та практичну значимість результатів, методичні підходи для виконання досліджень, описано особистий внесок здобувача, апробацію та впровадження у практику результатів дослідження, доповіді та публікації по дисертації.

Перший розділ «Огляд літератури» містить аналіз сучасних даних літератури щодо поширеності та етіопатогенезу комоґбідного перебігу НАЖХП, ГХ та ожиріння, методів лікування, досліджень ХП у хворих з ХНЗ, детально описано сучасний стан проблеми в світі та в Україні. Розділ написаний достатньо докладно і свідчить про вміння автора аналізувати джерела сучасної літератури. Дані, що представлені автором обумовлюють необхідність проведення дослідження та вдосконалення існуючих підходів до лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ та вісцеральним ожирінням як в світі, так і в Україні.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» чітко представлено дизайн дослідження, дані про розподіл пацієнтів на групи, критерії включення/невключення 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. Цей розділ підтвержує виконання роботи на достатній кількості спостережень з використанням сучасних лабораторних та інструментальних методів, які є адекватними, високоінформативними та відповідають поставленим у дисертаційній роботі завданням. Дисертантом встановлено, що не дивлячись на різні показники ІМТ усі хворі на НАЖХП при поєднанні з ГХ мали схожі метаболічні порушення: збільшені 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 містить результати, що отримані автором. Представлено дані, щодо порушень ХП та зв'язок між цими порушеннями та метаболічними показниками і функціональним станом печінки, даними антропометричних досліджень та

поаналізовано дані щодо 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, дослідження 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.

У четвертому розділі наведено та обгрунтовано дані щодо ефективності призначення розробленого дисертантом немедикаментозного лікування хворих із зазначеною коморбідною патологією. Детальний аналіз отриманих дисертантом даних власних досліджень довів, що призначення індивідуально розроблених рекомендацій щодо корекції ХП із додатковим застосуванням поліконазолу сприяє 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 показників стеатозу печінки та істотному покращенню харчового стереотипу з нормалізацією ХП у 86 % хворих.

У п'ятому розділі наведено ретельний аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, що відображують суть роботи та дозволяють оцінити повноту виконання поставлених завдань. Слід відзначити, що розділи написано чітко, матеріал представлений в повному обсязі, розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками, в кінці кожного з розділів є **резюме**, в якому чітко сформувано основні положення, що покращує загальне сприйняття дисертаційної роботи та дозволяє мати чітке уявлення про досліджувану проблему медицини на сучасному етапі, надано обгрунтування актуальності нових діагностичних та лікувальних підходів, підкреслено

особистий внесок здобувача. **Висновки та практичні рекомендації** є логічними, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. **Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних джерел, опублікованих переважно в останні роки. 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 10 статей: 7 статей у фахових наукових виданнях України (3 статті одноосібно) та 3 статті у іноземних наукових виданнях, автор має деклараційний патент України на корисну модель та 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 вимогам МОН України щодо оформлення авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук. Автореферат відображує основні положення дисертації та повністю відповідає її змісту.

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».

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

Дисертаційна робота Нікіфорової Я.В. повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Дискусійні положення та зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено.

Однак, слід визначити окремі зауваження, що не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації, а саме:

1. Нутрігенетичне дослідження у **Розділі 3** за об'ємом інформації було б краще визначити окремим підрозділом.
2. Розділ 4 перевантажено таблицями, дані деяких краще б сприймалися у вигляді малюнків.

В плані дискусії бажано отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим обумовлений вибір вивчення саме 5 поліморфізмів 4 генів в якості нутрігенетичного дослідження?
2. В чому полягає загальна практична значимість виявляємих поліморфізмів?

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, виконаною на високому методологічному рівні.

Робота містить нові, раніше не захищені обґрунтовані положення та 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.

Дисертація оформлена відповідно до стандарту та відображує особистий внесок автора.

Вважаю, що висока актуальність обраної теми дослідження, наукова новизна, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень роботи повністю відповідають вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015р., а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри гастроентерології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України,
д. мед. н., професор



Т.Д. Звягінцева

Відрук надійшов до мене 30.05.18р. вч. сеп. 18