ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Потапенко Анни Василівни на тему: **«Оптимізація діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом на підставі оцінки кардіометаболічних змін»**, поданої у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті, на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації. Дисертація присвячена вирішенню одного з актуальних питань внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом на основі вивчення взаємозв'язків ендотеліальної дисфункції та процесів судинного старіння з факторами кардіоваскулярного ризику для запобігання розвитку кардіометаболічних порушень. Ця проблема є актуальною як с точки зору медичних, так і соціально-економічних питань.

НАЖХП стає найбільш поширеною причиною хронічних захворювань печінки у всьому світі, вражаючи до 30% і більше дорослого населення США та Європи. За останнє десятиліття стало очевидно, що НАЖХП не тільки сприяє підвищеному ризику захворювань печінки і пов'язаної з ними смертності, але також є мультисистемним захворюванням. На сучасному етапі розвитку медицини НАЖХП розглядають як печінковий компонент метаболічного синдрому, що часто перебігає на тлі фонових, для серцево-судинної системи, захворювань: ожирінні, метаболічному синдромі, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та атерогенній дисліпідемії.

Є переконливі докази того, що НАЖХП супроводжується значно вищою частотою серцево-судинних захворювань і ускладнень від них, ніж за відсутності НАЖХП, незалежно від наявності факторів ризику кардіо-васкулярної патології. Більше того, показник серцево-судинної смертності за умов наявності неалкогольного стеатогепатиту значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36% проти 6,8%.

Важливою обставиною є отримані наукові докази про те, що наявність дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) сприяє розвитку та прискорює темпи

прогресування НАЖХП. Виявлено, що субклінічне підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), навіть на рівні високо нормальних показників, є статистично значимим предиктором порушень ліпідного та вуглеводного обмінів і розвитку стеатозу печінки. Поєднання НАЖХП зі субклінічним гіпотиреозом формує аномальний метаболічний фенотип, котрий характеризується наявністю дисліпідемії, гіперінсулінемії та інсуліноризистентності на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції.

Атерогенна дисліпідемія виникає вже при субклінічному гіпотиреозі та на ранніх стадіях НАЖХП, та характеризується підвищенням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також може виникати внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів, котрі призводять до зниження рецепторів ЛПНЩ в печінці, в результаті – до зменшння печінкової екскреції холестерину, а далі до підвищення рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ. Зокрема, Targher G. та співавтори, в дослідженні за участю великої когорти пацієнтів виявили тісний зв'язок між гормонами ЩЗ і активністю ферментів печінки у сиворотці крові. Останні дані популяційного великомасштабного дослідження (SHIP, Німеччина) підтвердили негативний зв'язок між рівнем Т4 і активністю АлАТ у хворих на НАЖХП.

Впродовж двох останніх десятиліть активно розвивається концепція ендотеліальної дисфункції (ЕД), як одного з основних механізмів реалізації усіх факторів серцево-судинного ризику, а також, як раннього маркеру розвитку та прогресування атеросклерозу. В дослідженні Lekakis J.та співавт. було встановлено, що ЕД виявляється навіть в межах нормальних значень ТТГ та погіршується зі збільшнням рівня ТТГ. Немає сумніву, що механізми розвитку ЕД при коморбідній патології, а саме НАЖХП в поєднанні з СГ, складні та вивчені недостатньо.

В останнє десятиліття активно вивчається роль епігенетики при різній соматичній патології. Ряд наукових робіт демонструють не тільки зменшення довжини теломер при старінні, але й наявність зв'язку запалення з довжиною теломер, що є невід'ємною частиною патогенезу як НАЖХП, так і субклінічного гіпотиреозу і підлягає подальшому дослідженню.

Таким чином, проблема, якій присвячена дисертація є актуальною, своєчасною, її вивчення сприятиме розширенню даних про механізми формування КВР, індивідуалізувати на цій основі стратегію профілактики кардіоваскулярних подій у коморбідного пацієнта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи (НДР) відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на тему: «Розробити комплексні програми профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неінфекційними захворюваннями» (№ держреєстрації 0116U003039) та НДР «Вплив факторів серцево-судинного розвитку на передчасне старіння» (№ держреєстрації 0117U003031). Здобувач є співвиконавцем НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертаційна робота базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані результатами обстежень із застосуванням сучасних й високоінформативних клініко-анамнестичних – з використанням опитувальника Hypothyroid Risk Questionnaire (HRQ), епідеміологічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, сонографічних та аналітико-статистичних методів дослідження.

Отже, достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації обґрунтовані вдало вибраним комплексом методологічних підходів і сучасних методів до вирішення поставленої мети та завдань з наступним статистичним їх опрацюванням, тому не викликає сумнівів і заперечень, вони переконливо сформульовані за суттю.

Наукова новизна результатів дослідження.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що розширено наукові дані щодо участі дисфункції ЩЗ в патогенетичних ланках розвитку НАЖХП на різних етапах формування серцево-судинного ризику. Отримано наукові результати про зв'язок кардіоваскулярного ризику з рівнями тиреотропного гормону у хворих на НАЖХП та субклінічний гіпотиреоз.

Вперше визначено вплив несприятливих прогностичних факторів на формування кардіометаболічного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом віком молодше 50 років, які обумовлюють більш високі темпи прогресування атеросклерозу сонних артерій та «судинного старіння», ніж у пацієнтів із ізольованою НАЖХП.

Доведено сукупний вплив несприятливих факторів: ендотеліальної дисфункції за рівнем васкулоендотеліального фактору росту, циркулюючих десквамованих епітеліальних клітин; субклінічного системного запалення – за збільшенням С-реактивного білка, судинного старіння – за зменшенням довжини теломер в патогенезі поєднаної патології: НАЖХП і субклінічного гіпотиреозу.

Пріоритетною є розроблена і апробована схема комплесного лікування хворих на НАЖХП і субклінічний гіпотиреоз із застосуванням замісної терапії, цитопротекції та статинотерапії, що сприяє зменшенню клініко-лабораторних проявів коморбідної патології і зниженню КВР.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України № 121761u «Спосіб ранньої діагностики передчасного старіння судин при поєднаній патології», що може слугувати підґрунтям для оптимізації ранньої діагностики формування серцево-судинного ризику у хворих НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом.

Практичне значення і впровадження результатів дослідження.

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що доведена необхідність прогнозування кардіометаболічного ризику у хворих НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом з використанням показників С-реактивного білка, ТТГ, ХСЛПНЩ, васкулоендотеліального фактору росту, циркулюючих десквамованих епітеліальних клітин та довжини теломер.

Оцінка наявності субклінічного гіпотиреозу у хворих на НАЖХП дає можливість лікарям закладів практичної охорони здоров'я враховувати дисфункцію ЩЗ у якості додаткового фактора, який обумовлює темпи прогресування НАЖХП, формування гормонально-метаболічних змін, що створюють умови для розвитку кардіоваскулярного ризику та потребують визначення його ступеня вже на етапах низького та помірного КВР.

Здобувачем обґрунтована необхідність комплексного застосування комбінованої терапії з урахуванням основних патогенетичних чинників з призначенням левотироксину 50-100 мкг/добу залежно від ТТГ, розувастатину 10 мг/добу та бетаргіну 30 мл/добу тривалістю 12 місяців, що сприяє зменшенню КВР, гормонально-метаболічних порушень у хворих на НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, профілактиці серцево-судинних ускладнень і сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів.

Матеріали дисертації були представлені на наукових з'їздах та конференціях, використовуються у навчальному процесі і впроваджені в практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України.

Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам.

Дисертація написана літературною українською мовою, викладена на 215 сторінках машинописного тексту (168 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Перелік використаної літератури містить 190 посилань, з них 35 кирилицею, 155 латиницею. Дисертація ілюстрована 68 таблицями та 6 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

У вступі обгрунтована актуальність дослідження, сформульовані його мета і завдання, описані предмет, об'єкт та методи дослідження. Висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача під час роботи, дані про апробацію її основних положень та публікацію її результатів, впровадження їх у теорію та практику.

В огляді літератури висвітлені сучасні погляди на поширеність, чинники ризику, механізми розвитку поєднаної патології, особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування субклінічного гіпотиреозу у хворих на НАЖХП, ризику виникнення кардіоваскулярних подій. При цьому наводяться різні погляди на

суть цієї складної патології, висвітлюються невирішені питання її патогенезу, діагностики та лікування. Значну увагу присвячено висвітленню ролі теломер в прогнозуванні кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП. А також розглянута важливість проведення первинної та вторинної профілактика ризику кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом. У цілому огляд є інформативним та дозволив автору логічно обґрунтувати необхідність виконаного дослідження. Під час написання цього розділу використовувалася сучасна вітчизняна та іноземна література. Огляд літератури викладено послідовно, відповідно до проблеми, що вивчалася.

Розділ 2 присвячено популяційному етапу дослідження та клінічній характеристиці обстежених хворих, має детальний опис використаних матеріалів та методів дослідження. Загальна характеристика хворих показує репрезентативність вибірки, що дає можливість адекватного аналізу і співставлення отриманих результатів. На першому етапі, за допомогою опитувальника HRQ, серед 298 пацієнтів з НАЖХП були виявлені особи з різним ризиком розвитку гіпотиреозу. У цій же категорії осіб проведена оцінка кардіоваскулярного ризику (КВР) за шкалою SCORE. Це дозволило розподілити хворих на групи залежно від ризику розвитку гіпотиреозу та групи за КВР. На другому клінічному етапі – проведено ретельне обстеження 128 хворих на НАЖХП з верифікованим субклінічним гіпотиреозом. У розділі чітко описані використані методики досліджень.

Дослідження проводилось відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Розділ 3 присвячено вивченню ризику розвитку субклінічного гіпотиреозу в осіб з НАЖХП з різним ступенем КВР, він складається з 2-х підрозділів. Проведено порівняльну характеристику факторів ризику, антропометричних і гормонально-метаболічних показників ліпідного, вуглеводного обмінів та інсулінорезистентності залежно від віку, рівня ТТГ, ступеня КВР у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом. Автором доведено, що по мірі з формуванням атерогенної дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з

субклінічним гіпотиреозом прогресують зміни й показників вуглеводного обміну, функціонального стану печінки та посилення інсулінорезистентності. Виявлені взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, інсулінорезистентності, рівнями ТТГ та ензимів печінки доводять вплив кожного з цих чинників на розвиток та прогресування кардіометаболічних порушень у такої категорії хворих.

У **Розділі 4,** який складається з 2-х підрозділів автор надає глибокий аналіз впливу ендотеліальної дисфункції та системної імунозапальної активації на перебіг НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом та її зв'язок з довжиною теломер. Продемонстровано зміни сироваткового рівня С-реактивного протеїну та фактора некрозу пухлин альфа в якості маркерів системної імунозапальної активації у взаємозв'язку з розвитком інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом.

Представлено зміни показників васкулоендотеліального фактору росту, циркулюючих десквамованих епітеліальних клітин у хворих на НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом залежно від ступеня КВР, що доводить посилення ендотеліальної дисфункції за поєднаної патології і її роль щодо розвитку серцево-судинних ускладнень. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції для прогнозування перебігу НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом.

Особливої уваги заслуговують представлені результати щодо зменшення укорочення теломер у обстежених пацієнтів з такою коморбідною патологією. Доведено, що наявність субклінічного гіпотиреозу у хворих на НАЖХП на стадії стеатозу сприяло вираженішому укороченню теломер, як маркеру старіння, порівняно з ізольованим перебігом НАЖХП, що було більш вираженим при вищому ступені КВР, особливо у пацієнтів старше 50 років. Автором робиться припущення, що вік-асоційовані зміни судин у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, є не лише результатом гормонально-метаболічних змін, але й наслідком патогенетичного каскаду в межах пошкодження теломерної ДНК, а укорочення теломер в більшій мірі в букальному епітелії можуть бути

використані в якості маркеру кардіометаболічного ризику. З іншого боку, такі результати можуть вказувати на несприятливий вплив поєднання НАЖХП і субклінічного гіпотиреозу на передчасне старіння таких пацієнтів.

У **розділі 5** на основі результатів проведених досліджень автором представлено багатофакторну оцінку прогностичної значимості клінічних, лабораторних та генетичних показників з урахуванням патогенетичних факторів серцево-судинного ризику та побудована модель прогнозування серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, що важливо на сучасному етапі реформування медицини і може використовуватися в практиці лікарями загальної практики/сімейної медицини.

У **Розділі 6** описані результати ефективності застосування комплексної терапії левотироксином, розувастатином і бетаргіном хворих на НАЖХП у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, визначені особливості гормонально-метаболічних змін, динаміка маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції на тлі комплексної терапії. Доведено, що комплексне застосування замісної терапії, цитопротекції та статинотерапії сприяє підвищенню ефективності лікування хворих з такою коморбідною патологією зі зменшенням клініко-лабораторних проявів захворювання, серцево-судинного ризику і поліпшенням якості життя пацієнтів.

Слід відзначити, що здобувачем проводиться дискусія і порівняння отриманих результатів з результатами інших авторів по ходу представлення власних результатів дослідження.

В **Узагальненні** здобувач лаконічно підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, пояснюючи найбільш важливі факти і положення, а також висловлює пропозиції щодо подальшого вивчення проблеми.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань, які оформлені відповідно до сучасних вимог. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих автором наукових працях. Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в опублікованих працях. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, а саме: 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 працю написано в моноавторстві), 1 стаття опублікована в міжнародному виданні, 10 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів. Отримано патент України №121761u на корисну модель.

Зауваження

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не виявлено Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вислови. На мою думку, у таблицях розділу 6 було б більш доцільним представити показники до лікування у кожній з підгруп окремо. Хоча, звичайно, різні школи можуть мати відмінні підходи до викладу статистично опрацьованих результатів дослідження. Зазначені зауваження не є принциповими та не знижують загальний високий рівень дисертації.

В процесі рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. Які критерії НАЖХП в стадії стеатозу Ви враховувати при постановці діагнозу ?

2. НАЖХП в стадії стеатозу і субклінічний гіпотиреоз, які поєднуються у обстежених Вами пацієнтів, це на Вашу думку синтропічні захворювання чи ентропічні, враховуючи спільні фактори ризику їх розвитку ?

3. Якою була базова терапія обстежених Вами хворих на НАЖХП в стадії стеатозу в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом ?

4. Чим Ви можете пояснити достовірно високі показники маркерів ендотеліальної дисфункції та системного запалення у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, молодших 50-ти років?

Висновок

Дисертаційна робота А.В. Потапенко «Оптимізація діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом

на підставі оцінки кардіометаболічних змін» є завершеною науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі щодо оптимізації ведення хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом шляхом визначення взаємозв'язків ендотеліальної дисфункції, процесів судинного старіння з факторами кардіоваскулярного ризику для запобігання розвитку кардіометаболічних порушень та раннього призначення комплексної терапії з додатковим застосуванням статинотерапии та цитопротекції.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає сучасним вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567 та від 19.08.15 року № 656, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
стоматологічного факультету
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
доктор медичних наук, професор Вірстюк Н.Г.

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ДИРЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
вищого навчального закладу
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
20 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державний вищий навчальний заклад
Івано-Франківський національний медичний університет
Ідент. код 02010758

Відгук надійшов до ради 2.01.18 р.