

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», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби

Актуальність проблеми

Дисертаційна робота Потапенко Анни Василівни присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини – оптимізації менеджменту неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) в поєднанні з СГ 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 статинотерапії та цитопротекції.

Як відомо, серцево-судинна смертність займає перше місце в структурі загальної летальності у всьому світі. Велику розповсюдженість серцево-судинні захворювань (ССЗ) пов'язують з багатьма традиційними факторами ризику: шкідливими звичками, ожирінням, гіподинамією, гіперліпідемією, гіперглікемією, артеріальною гіпертензією (АГ). Несвоєчасний вплив на ці фактори обумовлює показники смертності від ССЗ в Україні, які складають 222 хворих на 100 000 населення.

Особливістю сучасного пацієнта є наявність у нього двох і більше коморбідних станів, що обумовлює високу частоту хронізації загального патологічного процесу та призводить до інвалідизації та смертності хворих, що є не лише медичною, але й соціальною проблемою. З одного боку, серед найбільш поширених неінфекційних захворювань НАЖХП займає провідні

позиції та поєднує клініко-морфологічні зміни у печінці різного ступеню вираженості: від неалкогольного стеатозу печінки до гепатоцелюлярної карциноми. Розвиток НАЖХП дуже тісно пов'язано не тільки з абдомінальним ожирінням, суттєвий вплив на формування захворювання вносять компоненти метаболічного синдрому (гіпертригліцеридемія, зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності, АГ, гіперглікемія), які підвищують кардіометаболічний ризик та впливають на прогноз та тривалість життя хворих. Своєчасне виявлення та проведення різноманітних профілактичних заходів і терапевтичної корекції, на етапі існування ще тільки неалкогольного стеатозу печінки, дозволяє зменшити число не лише важких форм захворювання, а й попередити кардіоваскулярні події (інфаркт міокарду, порушення мозкового кровообігу), що асоційовані з НАЖХП.

З іншого боку, за даними статистики в Україні за останні 5 років збільшилася в 5 разів частота виявляємості захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). За даними The Rotterdam Study 28% хворих на НАЖХП мають ознаки субклінічного гіпотиреозу (СГ). Це обумовлює пошук спільних патогенетичних механізмів, які впливають на формування атерогенної дисліпідемії, як можливого фактору ризику розвитку атеросклерозу та зростання випадків смерті від ССЗ. Атерогенна дисліпідемія виникає вже на ранніх стадіях НАЖХП при поєднанні з СГ та характеризується підвищенням рівня ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Її розвиток потенціюється дефіцитом тиреоїдних гормонів, котрі призводять до зниження рецепторів ЛПНЩ в печінці, і як наслідок - зменшення печінкової екскреції холестерину та підвищення рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Поєднаний перебіг НАЖХП та СГ призводить до формування різних ступенів кардіоваскулярного ризику, який обумовлює розвиток ускладнень з боку серцево-судинної системи та спричиняє негативний вплив на якість життя хворого. Для попередження

розвитку серцево-судинних подій та їх ускладнень у хворих на неалкогольний стеатоз печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом суттєве значення має виявлення ранніх предикторів, визначення факторів, що обумовлюють прогноз захворювання, та удосконалення тактики ведення цієї категорії хворих.

Таким чином, вивчення гормонально-метаболических предикторів та судинних маркерів у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ надасть можливість розширити наші уявлення про механізми формування кардіометаболического ризику та індивідуалізувати на цій основі стратегію профілактики кардіоваскулярних подій у коморбідного пацієнта.

Все вищезазначене обумовлює актуальність дисертаційної роботи Потапенко А.В.

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. У рамках зазначених тем здобувачем проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел, підбір пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з СГ, анкетування, комплексне обстеження та динамічне спостереження за ними.

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

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала Потапенко А.В., вірогідно обґрунтовані результатами

досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих.

Достатній обсяг клінічного матеріалу, а саме: на першому, популяційному етапі для виявлення серцево-судинних факторів ризику та ранніх проявів субклінічного гіпотиреозу проведено анкетування 298 респондентів з обов'язковим зазначенням в анамнезі НАЖХП, у віці 40-69 років; на другому клінічному етапі – проведено ретельне дослідження 128 осіб з верифікованим діагнозом НАЖХП та СГ в порівнянні з групою ізольованої НАЖХП (n=57) та 20 осіб контрольної групи. Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Використання сучасних методів статистичної обробки даних забезпечили отримання вірогідних результатів. Методи дослідження, який використав дисертант, адекватні поставленій меті та завданням. Результати, які отримав дисертант, проаналізовані з урахуванням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури. Дисертаційна робота побудована методологічно правильно, висновки і рекомендації логічно випливають з отриманих результатів дослідження.

Таким чином, постановка мети і задач дослідження, використання сучасних високоінформативних методів обстеження пацієнтів, достеменних методів аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Робота, що рецензується, є логічною за структурою і змістом, матеріал викладено чітко і послідовно.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науковій, так і в практичній медичній практиці.

Матеріали дисертації широко представлені на наукових з'їздах та конференціях щодо впровадження у практику закладів охорони здоров'я,

науково-дослідних установ. Це підтверджує високий рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи.

Наукова новизна

У роботі на основі системного підходу розширено наукові дані щодо участі дисфункції ЩЗ на етапі формування СГ в патогенетичних механізмах розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та зв'язок темпів формування КВР з рівнями тиреотропного гормону у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Уперше проведено оцінювання несприятливих кардіометаболічних предикторів формування кардіометаболічного ризику у хворих НАЖХП у поєднанні з СГ віком молодше 50 років, які обумовлюють більш високі темпи прогресування атеросклерозу сонних артерій та «судинного старіння», ніж у пацієнтів із ізольованою НАЖХП з метою ранньої діагностики.

Запропоновано багатофакторну модель розрахунку прогнозування кардіометаболічного ризику на підставі нових даних про прогностичну значимість: ТТГ, СРБ, ЦДЕК, ХС ЛПНЩ, VEGF-A та довжини теломер, яка визначає ймовірність формування помірного та високого кардіометаболічного ризиків.

Науково обґрунтовано доцільність комплексного застосування замісної терапії, цитопротекції та статинотерапії у пацієнтів НАЖХП у поєднанні із СГ для запобігання розвитку більш високих ступенів кардіометаболічного ризику на тлі нормалізації функціонального стану печінки, досягнення цільових рівнів ліпідів та компенсації тиреоїдної функції.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на корисну модель: Спосіб ранньої діагностики передчасного старіння судин при поєднаній терапевтичній патології: пат. на корисну модель 121761 Україна: МПК G01N33/48(2006.01) / Колеснікова О.В.,

Потапенко А.В., Немцова В.Д., Бондар Т.М., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»; заявл. 10.07.2017; опубл. 11.12.2017. Бюл. № 23.

Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що здобувачем запропонована рання оцінка наявності СГ у хворих на НАЖХП, врахування котрої дає можливість попередити гормонально-метаболічні зміни, темпи прогресування НАЖХП та попередити розвиток кардіометаболічного ризику більш високих градацій.

З метою прискорення редукції кардіометаболічного ризику та сприяння профілактиці розвитку серцево-судинних подій у хворих на НАЖХП в поєднанні з СГ запропоновано застосування комбінованої терапії з урахуванням основних патогенетичних чинників з обов'язковим призначенням левотироксину 50-100 мкг/добу залежно від ТТГ, розувастатину 10 мг/добу та бетаргіну 30 мг/добу тривалістю 12 місяців.

В якості фактору «судинного старіння» у хворих НАЖХП в поєднанні із СГ запропоновано визначення показника довжини теломер, значення якого можна моделювати, впливаючи на основні метаболічні показники: ХС ЛПВЩ, ХСЛПДНЩ, СРБ, ГГТП, ТКІМ.

Застосування розрахунку прогнозування кардіометаболічного ризику у хворих на НАЖХП в поєднанні з СГ дозволяє лікарям терапевтам, сімейним лікарям поліклінічних та стаціонарних відділень проводити своєчасне призначення комплексного лікування для попередження розвитку серцево-судинних подій.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну роботу відділень гастроентерології і терапії ДУ «Національний інститут

терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»; ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»; Комунального закладу «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний диспансер»; Івано-Франківська обласна клінічна лікарня; Обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського (м. Полтава); Обласної клінічної лікарні (м. Одеса); Обласної клінічної лікарні (м. Кропивницький), що підтверджено 10 актами впроваджень.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за традиційною схемою, викладено українською мовою на 212 сторінках машинописного тексту, що складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних спостережень та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 189 посилань (34 кирилицею, 155 латиницею) та складає 20 сторінок. Роботу ілюстровано 68 таблицями та 6 рисунками.

У «Вступі» чітко обґрунтована актуальність теми дисертації, сформульована мета, задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення результатів, особистий внесок дисертанта. В «Огляді літератури» наведені дані щодо механізмів формування НАЖХП з урахуванням функції щитоподібної залози в умовах субклінічного гіпотиреозу, а також формування кардіометаболічного ризику та ризику виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ. Розглянуто та проаналізовано роль теломер в прогнозуванні кардіометаболічного ризику у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ. Особливу увагу автор приділила питанню первинної та

вторинної профілактики ризику кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів на НАЖХП в поєднанні з СГ. Обсяг огляду літератури достатній, використані літературні джерела переважно останніх п'яти років.

«Розділ 2» складається з популяційного етапу дослідження та клінічної характеристики обстежених хворих, детального опису використаних інструментальних та лабораторних методів дослідження. Матеріали даного розділу вказують, що обстежено достатню кількість хворих, групи пацієнтів методологічно правильно сформовані для отримання вірогідних результатів, статистична обробка проведена на найсучаснішому рівні з використанням як параметричних, так і непараметричних методів.

В третьому розділі наводяться комплексні дані про досконале вивчення ризику розвитку СГ в осіб з неалкогольною жировою хворобою печінки з різним рівнем серцево-судинного ризику. Проведено порівняльну характеристику гормонально-метаболічних показників (ліпідного, вуглеводного обмінів, стану інсулінорезистентності) залежно від віку, рівня ТТГ, ступеня КВР у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ в основній групі та групі порівняння. Продемонстровано участь СРП в якості маркеру імунного запалення в розвитку інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП у поєднанні з СГ.

Розділ 4 присвячений дослідженню впливу ендотеліальної дисфункції на перебіг НАЖХП у поєднанні з СГ та її зв'язок з довжиною теломер. В розділі 5 проведена багатофакторна оцінка прогностичної значимості клінічних, лабораторних та генетичних показників з урахуванням патогенетичних факторів формування кардіометаболічного ризику та побудована модель його прогнозування у хворих на НАЖХП у поєднанні з СГ. Особливості гормонально-метаболічних змін, динаміка маркерів запалення та судинного ендотелію на тлі запропонованої терапії з їх ретельною інтерпретацією описано в останньому, шостому, розділі власних спостережень.

Висновки та практичні рекомендації логічно впливають із результатів роботи, відповідають її меті та задачам. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань, опублікованих переважно в останні роки. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

Повнота викладання матеріалів дисертації у працях, опублікованих здобувачем

За матеріалами дисертації 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 №121761и на корисну модель. Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на міжнародних симпозіумах та конгресах, а також на всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Текст автореферату повністю відповідає змісту дисертації.

Зауваження

Доцільно було б об'єднати 1 і 2 завдання дослідження для більш місткого уявлення і відповідно об'єднати 1 і 2 висновки, що всебічно віддзеркалює фрагмент, який зв'язано із скринінгом і ранньою діагностикою дисфункції щитовидної залози при різному ступені кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП.

Проте, це зауваження не зменшує науково-практичне значення роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

В якості дискусії бажано було б отримати пояснення автора на наступні запитання:

1. Чому на Вашу думку у хворих на НАЖХП в поєднанні з СГ спостерігається достовірне підвищення рівня васкулоендотеліального фактору росту залежно від рівня ТТГ?
2. З чим на Вашу думку у хворих на НАЖХП в поєднанні з СГ пов'язане більш істотне зниження маркерів запалення (СРБ та ФНП- α) та показників судинного ендотелію (ЦДЕК, VEGF-A) в групі хворих, які на тлі гормонально-замісної терапії левотироксином, додатково отримували розувастатин та бетаргин порівняно з групою, яка застосовувала лише розувастатин?

Висновок

Дисертаційна робота Потапенко Анни Василівни «Оптимізація діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом на підставі оцінки кардіометаболічних змін», є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми сучасної терапії, а саме оптимізації ведення НАЖХП в поєднанні з СГ 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 статинотерапії та цитопротекції.

За актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, обсягом проведених досліджень, застосуванням сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих працях дисертаційна робота Потапенко А.В. відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою кабінету Міністрів України від 24.07.2013р.

№567 та від 19.08.15 року № 656, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішньої
медицини №3 та ендокринології
Харківський національний медичний
університет МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Л.В. Журавльова

*Відрук надійшло до ради
1.11.2015р.*