

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора, завідувача кафедри терапії, ревматології
та клінічної фармакології**

**Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України,
Опаріна Олексія Анатолійовича**

**на дисертаційну роботу Башкірової Анни Дмитрівни на тему
«Клінічне значення ендотеліальної ліпази у хворих на неалкогольну жирову
хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)
за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»**

Актуальність теми дисертації

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є рання діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Розповсюдженість захворювання залежно від використовуваного методу для встановлення діагнозу варіює в різних епідеміологічних дослідженнях в межах 10-35%. Вивчення різних аспектів діагностики НАЖХП представляє великий клінічний інтерес, що пов'язано як із зростанням захворюваності, так і з появою нових діагностичних методів у виявленні захворювань.

Відсутність необхідного лікування НАЖХП може призвести до цирозу печінки та печінкової недостатності, що пов'язано з розвитком гепатоцелюлярної карциноми, діабету та серцево-судинних катастроф. Тому дуже важливо діагностувати і лікувати НАЖХП на ранніх стадіях.

Актуальним в даний час є аналіз потенційної ролі НАЖХП у розвитку та прогресуванні кардіоваскулярних захворювань. Як можливий вияв метаболічного синдрому, НАЖХП має зв'язок з ожирінням, гіпертонічною хворобою (ГХ) та дисліпідемією.

Доказано, що наявність ГХ посилює розвиток НАЖХП. Так, у пацієнтів з ГХ в більш ніж 50% випадків виявляють НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки, ГХ вважається незалежним предиктором НАЖХП.

В даний час існує кілька різних балів і індексів для неінвазивної діагностики НАЖХП. Одним з найбільш перспективних індексів, які можуть бути використані окремо, є індекс жиру печінки (NAFLD liver fat score), що включає в себе такі показники, як наявність метаболічного синдрому (МС) і ЦД 2 типу, рівень сироваткового інсуліну, АСТ і співвідношення АСТ / АЛТ. NAFLD liver fat score має високу точність у діагностиці хворих НАЖХП (AUROC: 0,87).

Одним з несприятливих факторів, що асоціюються з формуванням кардіоваскулярного ризику при НАЖХП на тлі ГХ, є низький рівень холестерину

ЛПВЩ, в метаболізмі якого відіграє провідну роль активність ендотеліальної ліпази (ЕЛ). Збільшення плазмової концентрації ЕЛ пов'язують з підвищенням тригліцеридів і концентрації аполіпопротеїну В у плазмі крові. Дані факти свідчать, що ЕЛ є одним з декількох ключових регуляторних ферментів ліпідного обміну та є маркером кардіоваскулярного ризику.

У цій науковій роботі досліджено рівні ЕЛ в сироватці крові для визначення їх патогенетичної та прогностичної ролі у хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла.

Дана область медичних досліджень є перспективною і актуальною.

З огляду на це метою представленої роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла на підставі вивчення рівня в плазмі крові маркера ЕЛ.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами

Дисертаційна робота була виконана в межах НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на НАЖХП з урахуванням коморбідності» (державний реєстраційний номер - 0118U000937, 2017-2019 рр.).

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено, що виразність стеатозу печінки безпосередньо пов'язана з надлишком ваги, абдомінальним жировідкладенням, але не відокремлює відмінностей за систолічним та діастолічним АТ.

Доведено, що при більш виразному стеатозі печінки має місце виразна систолічна артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність та дисліпідемія проатерогенного типу з високими рівнями тригліцеридів та низькими концентраціями протективних ЛПВЩ.

Доведено, що всім пацієнтам з ГХ незалежно від наявності стеатозу притаманна підвищена проти групи контролю концентрація ЕЛ, рівень якої збільшується з наявністю стеатозу та асоціюється з ступенем компенсації вуглеводного обміну.

Встановлено, що вживання комплексу ЕФЛ призводить до зниження виразності стеатозу печінки, зменшення ІР, зниження ЕЛ, яка визначена як маркер відновлення нормальних патогенетичних функціональних зв'язків між показниками ліпидограми.

Практичне значення отриманих результатів

Встановлено, що виразність стеатозу печінки безпосередньо пов'язана з надлишком ваги, а мірою збільшення стеатозу печінки поглиблюється виразність

ліпідних порушень, що асоціюється зі зростанням ІР.

Доведено, що рівень ЕЛ у пацієнтів з стеатозом на тлі ГХ достовірно вищий ніж у пацієнтів з ГХ без стеатозу та значимо перевищує значення в контрольній групі. До того ж підвищення рівня ЕЛ асоціюється з ГХ та метаболічними маркерами кардіоваскулярного ризику.

Встановлена додаткова асоціація між рівнем ЕЛ та глікованого гемоглобіну та залежність ЕЛ від ЛПНЩ та загального холестерину, що відокремлює її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі ІР.

Доповнені рекомендації щодо лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової масі тіла з урахуванням ліпідного профілю, ІР, метаболічних порушень, рівнем ЕЛ та стеатозу печінки, що дозволяє лікарю-гастроентерологу, лікарю-терапевту, сімейному лікарю суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів з коморбідним станом. Рекомендовано додатково до дієтичного харчування включення препаратів есенціальних фосфоліпідів.

Розроблені за результатами дисертаційної роботи практичні рекомендації використовуються в практиці спеціалістів гастроентерологічного та терапевтичного відділень КЗОЗ «Валківської ЦРЛ», КНП «Міської клінічної лікарні №13», КНП «Чутівської ЦРЛ», КНП «Тернопільської університетської лікарні Тернопільської обласної ради», КЗ «Чернівецької обласної клінічної лікарні», що підтверджено 5 актами впровадження.

Практичні рекомендації і висновки роботи можуть бути використані в роботі лікарів терапевтичних, гастроентерологічних відділень обласних, міських і районних лікарень, а також у навчальному процесі у вищих учбових медичних закладах та академіях післядипломної освіти лікарів.

Зміст та побудова дисертації

Дисертація має класичну структуру, викладена українською мовою на 160 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями та 6 рисунками.

Вступ написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішені та суперечливі питання стосовно діагностики та лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ та надлишковою масою тіла.

Наведена актуальність роботи, мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет та методи дослідження, наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, апробація та впровадження їх у практику, доповіді й публікації по дисертації.

В огляді літератури наведені сучасні уявлення про механізми розвитку

НАЖХП у поєднанні з ГХ, детально описані сучасні методи діагностики прогресування НАЖХП та кардіоваскулярного ризику. Дисертантом наведено дані світової літератури про сучасні підходи до лікування НАЖХП у поєднанні з ГХ, а саме про фармакотерапію, яка включає в себе прийом гепатопротекторів-цитопротекторів та антигіпертензивну терапію. Наведені дані про дієтотерапію та модифікацію способу життя у цієї категорії хворих.

У розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» представлений дизайн дослідження, наведені групи обстежених хворих, надана загальна характеристика хворих. Дисертантом чітко приведено критерії включення та виключення у дослідження.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми та адекватними для вирішення поставлених задач. Для обробки результатів дослідження застосовані статистичні методи, що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

Третій розділ - власні дослідження - складається з 5 підрозділів. У першому підрозділі наведені дані про антропометричні характеристики і параметри ліпідно-вуглеводного метаболізму у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеню стеатозу печінки. У другому підрозділі представлені параметри ліпідного метаболізму та виразність стеатозу печінки у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стану вуглеводного обміну. Третій підрозділ присвячений антропометричним показникам, параметрам вуглеводного метаболізму та виразність стеатозу печінки у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від показників ліпідного профілю. Автором встановлено, що концентрація ЕЛ не показала прямого зв'язку з рівнем ЛПВЩ в плазмі, втім виявлена залежність від ЛПНЩ та загального холестерину, що може відокремлювати її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності. Аналіз патогенетичних співвідношень між клінічними та метаболічними показниками у осіб з гіпертонічною хворобою та стеатозом печінки — четвертий підрозділ — де дисертантом доказано, що найбільш значуще факторне навантаження на виразність стеатозу печінки відтворюють концентрація інсуліну, тригліцеридів, ЛПВЩ (негативний внесок), а проатерогенна гіпердисліпідемія щільно пов'язана з дотриманням дієти та споживанням алкоголю. У п'ятому підрозділі висвітлені результати корекції стеатозу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла за допомогою комплексу есенційних фосфоліпідів. Проведене дослідження показало, що додаткове до дієтичного харчування споживання комплексу есенційних фосфоліпідів показало ефективне зменшення виразності стеатозу печінки у купі з редукцією інсулінорезистентності. Найбільш вагомим представляється поліпшення показників ліпідного спектру із відновленням нормальних патогенетичних функціональних зв'язків між ЛПВЩ та ендотеліальною ліпазою.

Четвертий розділ, присвячений аналізу і обговоренню результатів на дослідження, відображає суть роботи та дозволяє оцінити повноту виконання поставлених завдань.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 8 статей, з них 2 – одноосібно (3 міжнародних, 2 з яких у виданнях ЄС, 2 у наукометричних виданнях SCOPUS, 3 у наукових фахових виданнях України). Також опубліковано 9 тез доповідей, 6 з яких у міжнародних виданнях. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Розроблено та затверджено 1 патент України на корисну модель.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

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

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 222 – «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Дискусійні положення та зауваження

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, що не зменшують значення проведеного дослідження.

1. Розділ 3.2 дисертаційної роботи перевантажено таблицями.
2. В контексті оформлення дисертації необхідно зауважити наявність окремих стилістичних та орфографічних помилок.

В плані дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. Які провідні фактори впливають на перебіг НАЖХП в поєднанні із ГХ та надлишкової маси тіла?
2. Чому, на Ваш погляд, ЕЛ є маркером кардіоваскулярного ризику?
3. Який зв'язок між стеатозом печінки та ліпідним спектром крові?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Башкірової Анни Дмитрівни на тему «Клінічне значення ендотеліальної ліпази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 222 – «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено клінічне та діагностичне значення ендотеліальної ліпази у хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення. Вважаю, що дисертаційна робота Башкірової Анни Дмитрівни на тему «Клінічне значення ендотеліальної ліпази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», а здобувач заслуговує присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Офіційний опонент,
завідувач кафедри терапії,
ревматології та клінічної фармакології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
д. мед. н., професор



О. А. Опарін