

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Коржа Олексія Миколайовича на дисертаційну роботу Грібенюк Олени Вікторівни на тему: «Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки в модифікації перебігу гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації медикаментозного лікування», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертаційної роботи, її зв'язок з державними та науковими програмами.

Одна з найважливіших медичних проблем багатьох країн світу, зокрема України, – артеріальна гіпертензія (АГ). Приблизно третина всіх дорослих сьогодні мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Для лікування АГ існує величезний арсенал антигіпертензивних засобів, при цьому частота досягнення цільового рівня АТ у популяції залишається недостатньою.

В останні роки зростає число пацієнтів з ознаками неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) не тільки в західних країнах, але і в Україні. Пацієнти НАЖХП мають високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) і кардіоваскулярних захворювань (КВЗ), що, ймовірно, визначається наявністю абдомінального ожиріння та інсулінорезистентністю (ІР). Стеатоз печінки виявляють у 70% пацієнтів з надлишковою масою тіла і у 30% пацієнтів з нормальною вагою.

Сучасне клінічне значення НАЖХП визначається її роллю як раннього маркера глибоких порушень ліпідного та вуглеводного обміну, що розвиваються в осіб з морбідним ожирінням, метаболічним синдромом та цукровим діабетом другого типу. Це обумовлено важливою метаболічною функцією печінки як основної біохімічної лабораторії організму, яка приймає участь у підтримці динамічної рівноваги в крові вмісту глюкози, ліпідів, більшості факторів

згортання крові, антиоксидантів, транспортних білків, ферментів, які важливі для ліпідного обміну, здатності до екскреції холестерину та інших ліпідів. Особливістю перебігу НАЖХП часто є безсимптомний або малосимптомний характер. У зв'язку з цим, незважаючи на простоту розпізнавання цього захворювання, воно часто не діагностується тривалий час, іноді аж до розвитку та появи ускладнень. Дуже часто НАЖХП, в тому числі, неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), все ще вважаються гастроентерологічною проблемою.

У останніх дослідженнях продемонстровано, що пацієнти НАЖХП мають проатерогенний сироватковий ліпідний профіль. Акумуляція жиру в печінці у даної групи хворих виступає в якості незалежного фактора дисліпідемії, що збільшує ймовірність формування кардіоваскулярного ризику. Отримано докази існування прямого патогенетичного ланцюга між стеатозом печінки і дисліпідемією, а далі - атеросклерозом. Клінічна значимість цього зв'язку полягає як у зниженні функціональної активності гепатоцитів і трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит, так і в значному прогресуванні атеросклеротичного ураження судин.

Тому, з одного боку, своєчасне виявлення та проведення профілактичних заходів та медикаментозної терапії дозволяє зменшити число тяжких форм захворювання з розвитком ускладнень, а з другого - попередити прогресування атеросклерозу, розвиток ускладнень ішемічної хвороби серця, смертність від інфаркту міокарда, порушення мозкового кровообігу, що асоційовані з розвитком НАЖХП.

Вивчення та оцінка окремих показників метаболічного і гуморального статусів, структурно-функціональних змін серця і судин у хворих на ГХ в залежності від наявності супутньої НАЖХП, може поглибити та уточнити знання із вивчення патогенетичних механізмів перебігу і прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) при супутньому НАЖХП. Отримання нових наукових даних, які базуватимуться на аналізі поєднаного перебігу ГХ II ст. та НАЖХП, сприятимуть обґрунтуванню та розробленню нових методик діагностики більш важчого перебігу ГХ, покращенню лікування, збереженню

здоров'я, скороченню термінів тимчасової непрацездатності, зменшенню інвалідизації та смертності населення.

Все вищенаведене свідчить про актуальність теми і результатів виконаного дослідження. Тому дисертаційна робота Грібенюк О.В., присвячена оцінці значення коморбідної НАЖХП в модифікації перебігу ГХ II ст. та оптимізації медикаментозного лікування хворих шляхом визначення особливостей показників структурно-функціонального стану серця, судин і гуморального статусу є актуальною.

Актуальність обраної теми підтверджується її зв'язком з плановими науково-дослідною роботою кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670. Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій відповідає вимогам ДАК МОН України.

У дисертації обстежено достатню кількість хворих (109 хворих із поєднаним перебігом ГХ II ст. НАЖХП). Контрольну групу склали 30 практично здорових людей аналогічного віку та статі. Обсяг виконаних досліджень дозволяє провести належний аналіз отриманих результатів та його узагальнення. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформулювала автор, достовірно обґрунтовані результатами досліджень. В роботі використані сучасні і високоінформативні методи обстеження хворих та проведення лабораторних досліджень.

Застосовані методи статистичної обробки отриманих результатів досить демонстративні та переконливі, що і дозволило здобувачеві отримати

вірогідні результати, на основі яких автор обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації.

Результати, які отримала автор, співставленні з сучасними даними фахової вітчизняної і зарубіжної літератури, що дозволило здійснити їх детальний аналіз.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Робота написана грамотно, добре сприймається, матеріал в дисертації викладений чітко і послідовно.

Високий рівень обґрунтованості положень та висновків виконаного дослідження підтверджують представлені автором відомості про апробацію результатів дисертаційної роботи на зарубіжних та вітчизняних наукових конгресах і конференціях, впровадження в практику закладів охорони здоров'я, наукових установ.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науково-дослідних роботах, так і в лікувальній практиці.

Новизна дослідження та одержаних результатів. В дисертаційній роботі Грібенюк О.В. представлені та обґрунтовані нові наукові положення щодо ролі НАСП в модифікації перебігу ГХ II ст., виявлені маркери більш важкого перебігу ГХ II ст. при коморбідності із НАСП (що може удосконалити діагностику поєданого перебігу ГХ і НАЖХП) та запропоновані методики оптимізації фармакотерапії таких пацієнтів.

В роботі представлені дані щодо системної оцінки значення супутнього НАСП для перебігу ГХ II ст., враховуючи коливання величин АТ протягом доби, структурно-функціональний стан серця, в тому числі, діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ), структурні зміни СА, величину АЖ, судинно-рухливу функцію ендотелію, а також зміни показників ліпідного спектру та рівнів Лп(а), інсуліну сироватки крові, індексу НОМА, адипонектину, активності неспецифічної системної запальної реакції (hsCRP та $TNF\alpha$).

Отримані дані розширюють уявлення щодо незалежного впливу НАСП на гемодинамічні, окремі метаболічні зміни СС системи та оцінку загального кардіоваскулярного ризику у хворих із II ст. ГХ та різним ІМТ (оптимальною вагою та НМТ і Ож 1, 2 ст.).

Дане дослідження виявило додаткові чинники, які асоціюються із розвитком ураження СС системи при поєднаному перебігу ГХ II ст. та НАЖХП без «морбідного» Ож, включаючи найбільш значимі маркери для оцінки важкості перебігу захворювання та ефективності медикаментозної корекції. Використання розробленої математичної моделі, яка відображає фенотипові особливості перебігу ГХ II ст. у хворих із супутнім НАСП та демонструє наявність характерного комплексу клініко-інструментально-біохімічних порушень дозволяє відокремити групи пацієнтів із високим ризиком для проведення ефективних індивідуалізованих профілактичних заходів, направлених на попередження прогресування даних коморбідних станів та покращення ефективності їх лікування.

Загалом результати проведеного дослідження знайшли відображення у чотирьох 4 деклараційних патентах України на корисну модель, що підтверджує наукову та практичну значущість роботи.

Практична значимість одержаних автором результатів, рекомендації щодо їх використання.

В роботі вказана доцільність комплексної оцінки структурно-функціонального стану СС системи та окремих маркерів метаболічного обміну (показників ліпідного спектру та Лп(а), інсуліну, індексу (Homeostasis Model Assesment (НОМА)), адипонектину, hsCRP, TNF α) у хворих із II ст. ГХ в залежності від наявності супутньої НАЖХП (стеатозу печінки).

Розроблена методика бальної оцінки незалежних предикторів більш важкого перебігу коморбідних ГХ та НАЖХП сприятиме стратифікації індивідуальних факторів ризику та обумовлюватиме диференційований підхід до лікування і вторинної профілактики хворих із поєднанням ГХ II ст та НАСП.

Оцінка ефективності та безпечності препаратів УДХК та мельдонію дозволила рекомендувати їх у клінічній практиці для лікування хворих на ГХ II ст із супутнім НАСП.

Основні результати дослідження впроваджені в практику кардіологічного і поліклінічного відділень ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, ревматологічних відділень із кардіологічними ліжками Чернівецької, Івано-Франківської обласних клінічних лікарень, відділу артеріальної гіпертонії ДУ Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати дослідження використовуються в педагогічному процесі на медичному факультеті та факультеті післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, медичних факультетах Буковинського державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, що також підтверджено відповідними актами впровадження.

Структура дисертації Дисертаційна робота побудована по загальноприйнятому плану, викладена на 300 сторінках, з яких 151 сторінка займає основний текст; складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів обстеження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаної літератури (112 - кирилицею; 165 – латиницею) та додатків. Робота проілюстрована 29 рисунками, 4 таблицями, 34 таблиці винесені у додатки.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті і завданням дисертаційної роботи. Вони обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення. На підставі проведених досліджень розроблені практичні рекомендації щодо обстеження та лікування хворих на діабетичну нефропатію в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Автореферат відповідає основному змісту дисертації, зауважень немає.

Повнота викладення матеріалів дисертації

Основні положення і результати роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях, конгресах та з'їздах. За темою дисертації опубліковано 24 наукових праць, з них 8 статей у журналах (у тому числі 6 – у фахових вітчизняних виданнях, 2 – у закордонних журналах (ОАЕ, Польща), 2 з яких зареєстровані у міжнародній наукометричній базі Scopus («Лікарська справа», Україна, «Arterial Hypertension», Польща)) та 12 тез матеріалів конгресів та конференцій, оформлено 4 деклараційних патенти на корисну модель.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Принципових і суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не виникло і всі розділи оцінені позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, зустрічаються деякі стилістичні помилки. Але приведені зауваження не впливають на науково-практичну значущість дисертації і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Вами запропоновано різні схеми терапевтичної корекції при поєднанні АГ та НАЖХП. Які прогностичні критерії мають найбільше значення при розробці індивідуальної програми лікування таких хворих на амбулаторному етапі?

2. Який механізм лежить в основі клінічної ефектиності мельдонію у пацієнтів із поєднанням АГ та НАЖХП?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Грібенюк Олени Вікторівни на тему: «Значення коморбідної неалкогольної жирової хвороби печінки в модифікації перебігу

гіпертонічної хвороби та можливості оптимізації медикаментозного лікування» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі сучасної терапії, що полягає в підвищенні ефективності лікування коморбідної НАЖХП в модифікації перебігу ГХ II ст. шляхом визначення особливостей показників структурно-функціонального стану серця, судин і гуморального статусу.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за своєю актуальністю, науковій новизні, практичній значущості повністю відповідає сучасним вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 року та №656 від 19.08.2015 року, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач кафедрою загальної
практики - сімейної медицини
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ
України, доктор медичних наук,
професор,



О.М. Корж

*Відсутнє підпису
до ради 27.12.18р.
У. е.в. р.*