

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора, завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна МОН України,
Ніколенко Євгенія Яковича**

**на дисертаційну роботу Лапшиної Катерини Аркадіївни на тему
«Клінічне значення цитокератину 18 та фактора росту фібробластів 21 у
хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби**

Актуальність теми дисертації

Робота К.А. Лапшиної, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, присвячена одній з найважливіших проблем сучасної медицини – вивченню шляхів підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) на підставі вивчення рівнів в плазмі крові маркерів цитокератину-18 та фактору росту фібробластів 21. В останні роки НАЖХП розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому (МС). Всі компоненти, що включає в себе МС або тісно пов'язані з ним, або значно вище у хворих НАЖХП. Такими є гіпертонія і рівень артеріального тиску (АТ), індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, окружність стегон, цукровий діабет, сечова кислота, глюкоза та тригліцериди (ТГ).

Фремінгемське дослідження показало, що як у чоловіків так і у жінок, підвищений рівень АТ був найбільш поширеним компонентом МС, із супутнім збільшенням значень окружності талії і зниженням рівнів ліпопротеїнів високої щільності.

З іншого боку, опубліковані дані, що гіпертонія являє собою запальне захворювання. Є підстави вважати, що високі нормальні рівні С-реактивного білка призводять до виникнення прозапального стану, як одного з загальних компонентів у осіб з МС. Виявлений зв'язок між запаленням низької інтенсивності та гіпертонією підтримує концепцію що підвищення рівня АТ необхідно розглядати в якості одного з компонентів МС.

Ряд досліджень виявив різноманітні зв'язки між артеріальною гіпертензією та НАЖХП. Було встановлено, що НАЖХП тісно пов'язана з підвищеною жорсткістю артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). Також, було виявлено, що НАЖХП виявився незалежним прогностичним фактором швидшого прогресування погіршення еластичності артерій навіть після коригування інших серцево-судинних факторів ризику. Ці дані дозволили

припустити наявність патогенетичної ролі НАЖХП в прогресуванні артеріальної жорсткості та патофізіологічного зв'язку між основними серцево-судинними і метаболічними порушеннями, пов'язаними із захворюванням печінки та функціональними і структурними змінами артеріальної стінки.

В іншому дослідженні, серед загальної популяції у людей середнього та літнього віку наявність НАЖХП була пов'язана з незалежним ризиком виявлення гіпертонії або високого нормального систолічного артеріального тиску. Автори вважають, що виявлення НАЖХП повинно викликати настороженість в плані виявлення метаболічних порушень та підвищеного АТ.

Печінка при поєднанні НАЖХП і ГХ є органом-мішенню, в якому запускається каскад запальних реакцій з безпосередньою секрецією прозапальних цитокінів та формуванням системної запальної відповіді. У ряді досліджень НАЖХП була визначена як незалежний фактор ризику розвитку ГХ, особливо це стосувалося пацієнтів з помірним і тяжким перебігом захворювання, ніж зі стеатозом і легким перебігом неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Також, у таких пацієнтів було виявлено більш високий ризик розвитку фіброзу печінки.

НАЖХП охоплює широкий спектр патології печінки, починаючи від простого стеатозу до НАСГ, який характеризується надлишковим депонуванням жирової тканини та клітинного пошкодження гепатоцитів. У деяких пацієнтів з НАЖХП відсутність своєчасного лікування може призводити до розвитку цирозу печінки і печінкової недостатності, а також гепатоцелюлярної карциноми. Тому вкрай важливо діагностувати і лікувати НАЖХП на ранніх стадіях.

Наявні в даний час тести мають суттєві обмеження в диференціальній діагностики стеатозу від НАСГ. Перспективним є пошук ефективних мало- і неінвазивних діагностичних стратегій в якості скринінгового дослідження і потенційної альтернативи біопсії печінки які б дозволяли діагностику і у пацієнтів із поєднаною патологією.

Однією із нових малоінвазивних методик, що може використовуватись в практиці для діагностики НАСГ є визначення СК-18 і FGF-21 в плазмі крові у хворих НАЖХП.

Внаслідок цього особливої актуальності набуває вивчення як аспектів діагностики НАЖХП на тлі ГХ, так і метаболічних змін у пацієнтів із поєднаною патологією.

Зв'язок

дисертаційної роботи з науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація лікування неалкогольний жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів і поліморфізму гена AGTR1» (№ держ. реєстрації 015U000236).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційна робота базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі (обстежено 110 осіб). Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасними класифікаціями. Методологічно наукова робота проведена грамотно. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформулювала автор, достовірно обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, лабораторних методів дослідження (імуноферментний аналіз для визначення цитокератину 18 та фактора росту фібробластів 21, тест Fibromax) та інструментальних методів (ультразвукове дослідження показників портальної гемодинаміки).

Результати статистичної обробки обумовили достатню достовірність отриманих даних, на основі яких автор обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації.

Результати, які отримала автор, проаналізовані згідно з останніми даними фахової вітчизняної і зарубіжної літератури.

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

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

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертантом, на основі системного підходу до оцінки результатів комплексних загально-клінічних, біохімічних досліджень вперше визначена роль СК-18 та FGF 21 у діагностиці НАСГ, прогнозі та лікуванні хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

За результатами аналізу отриманих даних, встановлено зв'язок між рівнями СК-18 та FGF 21 та станом паренхіми печінки і показниками портальної гемодинаміки у хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Встановлено, що рівень СК-18 є предиктором розвитку ФП у хворих НАЖХП на тлі ГХ. Отримано нові дані щодо прогнозу прогресування ФП та у хворих НАЖХП на тлі ГХ з урахуванням рівнів СК-18 та FGF 21.

Доведено доцільність призначення гепатопротекторних лікарських препаратів у хворих на НАЖХП на тлі ГХ, що дозволило вдосконалити патогенетичні підходи до комплексної терапії НАСГ при поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ. Обґрунтовано призначення антигіпертензивних препаратів із

гепатопротектоною опцією (лізіноприл) в комплексній терапії НАСГ у хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

Практичне значення отриманих результатів

Підтверджено роль СК-18 та FGF 21 у розвитку та прогресуванні НАЖХП, що суттєво поглиблює розуміння патогенетичних механізмів формування НАСГ та створюють підґрунтя для патогенетичної терапії хворих на НАСГ у поєднанні з ГХ.

Розроблено алгоритм задля прогнозу прогресування фіброзу печінки та виникнення ускладнень у хворих НАСГ при НАЖХП на тлі ГХ.

Доведено доцільність призначення комплексної терапії зі включенням препаратів урсодезоксихолевої кислоти, адеметіонину та лізіноприлу з метою підвищення якості лікування НАСГ у хворих при поєднанні НАЖХП та ГХ.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукові праці, з них 6 статей у фахових виданнях України, з них 1 – одноосібно, 1 стаття у виданнях іноземних держав, 12 тез у матеріалах та збірниках тез наукових конгресів. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель.

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

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації

Побудова і зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках друкованого тексту. Структура дисертації складається з вступу, огляду літератури, методів дослідження з клінічною характеристикою обстежених хворих, 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Дисертація містить 30 таблиць і 16 малюнків. Список використаних джерел літератури налічує 255 джерела, серед яких 203 - латиницею.

У вступі автор обґрунтовує актуальність та вибір напрямку дослідження, формулює мету та завдання роботи, наукову новизну, практичну значущість, особистий внесок, результати впровадження та апробації дослідження.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів, що містять аналіз літературних джерел з висвітленням провідних ланок патогенезу НАЖХП та ГХ. Дисертантом наведені данні щодо існуючих діагностичних можливостей

НАСГ та їх переваг і недоліків. Значну увагу присвячено висвітленню можливостей діагностики та динамічного спостереження для профілактики прогресування фіброзу печінки та розвитку ускладнень у хворих на НАЖХП поєднану ГХ. У цілому огляд є ґрунтовним, інформативним та дозволив автору логічно обґрунтувати необхідність виконаного дослідження.

Результати власних досліджень представлені в 3 розділах та містять описання особливостей досліджуваних показників у осіб з НАЖХП на тлі ГХ. В аналізі та узагальненні отриманих результатів проведена інтерпретація отриманих даних, щодо ролі факторів СК-18 та FGF-21 у підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих НАЖХП на тлі з використанням передових методів логічно-математичного аналізу та проведено порівняння з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті і завданням дисертаційної роботи.

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

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Дискусійні положення та зауваження

Отже, аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових зауважень немає, однак в розділах доцільно перевірити наявність літературних скорочень. Враховуючи той факт, що застосований у дослідженні Fibrotest, у реальній практиці має високу собівартість, ймовірно, у якості методу верифікації фіброзу печінки у групі порівняння, було б доцільно використати еластометрію або Fibroscan. Проте вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи.

Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Які на Ваш погляд показники, що оцінюють стан портальної гемодинаміки, є най значущими для визначення їх в клінічній практиці? Чи був отриманий їх зв'язок із СК-18 та FGF-21?
2. Чи була проведена апробація алгоритму прогнозування прогресу фіброзу печінки у хворих НАЖХП на тлі ГХ? Якщо так, які результати були отримані?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лапшиної Катерини Аркадіївни на тему «Клінічне значення цитокератину 18 та фактора росту фібробластів 21 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі щодо оптимізації ефективності діагностики та лікування НАСГ на підставі визначення біомаркерів СК-18 та FGF-21 у хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Лапшиної Катерини Аркадіївни на тему «Клінічне значення цитокератину 18 та фактора росту фібробластів 21 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби» за своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю відповідає сучасним вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри загальної
практики - сімейної медицини
Харківської національного університету
ім. В.Н. Каразіна МОН України,
д. м. н., професор



Є.Я. Ніколенко

*Підпис професора
Ніколенко Є.Я. завірено.
Директор Служби М.Ф. Сел*