

ВІДГУК

офіційного опонента, директора ДУ «Інститут гастроентерології

НАМН України», доктора медичних наук, професора

Степанова Юрія Мироновича

на дисертаційну роботу Курінної Олени Григорівни на тему:

**«Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної
жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом визначення клініко-**

патогенетичної ролі прозапальної активації», яка представлена на

здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.02 – внутрішні хвороби

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Проблема, якій присвячена дисертаційна робота Курінної Олени Григорівни, є актуальною з точки зору як медичних, так і соціально-економічних питань. Клінічна значущість неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) обумовлена не тільки широкою розповсюдженістю даної патології, але її здатністю прогресувати з формуванням запальних змін в печінковій тканині, фіброзу та гепатоцелюлярної карциноми. Відомо, що формування жирової дистрофії печінки асоційоване з підвищенням загальної смертності як внаслідок прогресування патології печінки, так і розвитку кардіоваскулярних ускладнень, про що свідчать результати дослідження SHIP. В свою чергу поширеність ожиріння також збільшується як серед дорослих, так і серед дітей, і за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я вже досягла масштабів глобальної епідемії: дане захворювання діагностується у приблизно 500 мільйонів дорослих, а у 1,5 млрд людей спостерігається надлишкова вага. Ожиріння асоційоване із зростанням показника загальної смертності і зниженням тривалості життя в середньому на 20 років.

Незважаючи на прогрес, що спостерігається у дослідженні патогенетичних механізмів формування і прогресування НАЖХП, що

асоційована з ожирінням, проблема ранньої діагностики, оцінки перебігу захворювання та розробки ефективної патогенетично-обґрунтованої стратегії терапії даної категорії хворих залишається невирішеною.

Інтерес наукових досліджень останніх років все частіше концентрується на визначенні ролі прозапальної активації в розвитку НАЖХП на тлі ожиріння, а саме надлишковому надходженні жиру в гепатоцити, а конкретніше значенні прозапального цитокіну інтерлейкіну-15 (ІЛ-15). Відомо, що активація хронічного системного запалення асоційована з розвитком метаболічних порушень, проте роль ІЛ-15 зокрема в даних патологічних механізмах досі залишається не повністю визначеною. Відкритим залишається питання стосовно взаємозв'язку складу тіла (зокрема кількості жирової тканини) та концентрації ІЛ-15. Відомо, що в експериментальних роботах було продемонстровано, що генетичний дефіцит ІЛ-15 асоційований з формуванням резистентності до підвищення ваги та зниженням накопичення жирів в вісцеральній і підшкірній жирових тканинах, так само як і зі зменшенням активності системного запалення. Невирішеною залишається проблема впливу даного цитокіну на кількість жирової тканини. Суперечливі дані отримані відносно його концентрацій у хворих на ожиріння та у осіб з нормальною вагою.

Вищенаведене засвідчує актуальність, своєчасність даного дисертаційного дослідження, яке присвячене розробці моделі оцінки ризику прогресування НАЖХП на тлі ожиріння та патогенетичному обґрунтуванню терапії НАЖХП із супутнім ожирінням на підставі вивчення клініко-біохімічних, імунологічних показників, зокрема ІЛ-15, та даних інструментальних досліджень.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ ЗА НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи, що проводилась у відділі вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний

інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» в межах теми: «Встановити генетичний поліморфізм ADIPOR2-гена і особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком» (номер державної реєстрації – № 0113U001139). Автором було здійснено підбір, комплексне обстеження, лікування хворих та динамічне спостереження за хворими на НАЖХП із супутнім ожирінням.

НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ

Дисертаційна робота має високу наукову новизну та практичну значущість. Важливими для науки є дані стосовно впливу фізичної витривалості на ступінь стеатозу печінки у хворих на НАЖХП незалежно від наявності ожиріння та клініко-патогенетичної ролі ІЛ-15, ІЛ-6 і С-реактивного білку (СРБ) у формуванні і прогресуванні НАЖХП, коморбідної з ожирінням, та уточнення їх взаємозв'язки з порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів в означеній категорії хворих. Автором вперше визначено основні предиктори прогресування жирової дистрофії печінки у пацієнтів із супутнім ожирінням та побудовано моделі логістичної регресії для прогнозування перебігу НАЖХП. Дисертант вперше довела ефективність призначення активної комплексної немедикаментозної терапії тривалістю не менше 24 тижнів (модифікація способу життя, зниження ваги, корекція складу і режиму харчування, розширення фізичної активності) з метою поліпшення клінічного перебігу захворювання.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дисертантом результати дозволили обґрунтувати доцільність включення до плану обов'язкових методів дослідження хворих на НАЖХП, коморбідної з ожирінням, визначення рівня ІЛ-6, ІЛ-15 і СРБ з метою оцінки ризику прогресування захворювання, а також визначити основні чинники прогнозування перебігу НАЖХП. Використання розроблених математичних

моделей дозволило стратифікувати хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням до групи низького або високого ризику прогресування захворювання. Важливими та практично значущими є рекомендації щодо застосування протягом щонайменше 24 тижнів активної комплексної немедикаментозної терапії у хворих на НАЖХП із супутнім ожирінням, яка спрямована на зниження маси тіла на 7%, оптимізацію складу і режиму харчування, а також розширення фізичної активності.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику відділень лікарських закладів різного рівня: гастроентерологічного відділення ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Черкаської клінічної лікарні (м. Черкаси), КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці), Житомирської обласної клінічної лікарні (м. Житомир), Рівненської обласної клінічної лікарні (м. Рівно), Одеської обласної клінічної лікарні (м. Одеса), Херсонської обласної клінічної лікарні (м. Херсон), а також у навчальну роботу кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського Національного медичного університету МОЗ України (м. Харків), ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ) та ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород).

Таким чином, результати роботи мають важливе теоретичне та практичне значення і можуть бути використані як в науковій, так і в клінічній діяльності.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Автором самостійно обґрунтовано доцільність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, проведено літературний пошук, розроблено дизайн дослідження, обстеження хворих, проведено статистичну обробку результатів, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Основні положення дисертації базуються на підставі аналізу достатньої кількості наукових даних. Дизайн роботи складався з двох частин: проспективного комплексного дослідження 105 хворих на НАЖХП та ретроспективного аналізу 142 випадків НАЖХП. Обстежені хворі знаходились на спостереженні в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Кількість спостережень є достатньою для отримання вірогідних результатів дослідження. Для досягнення мети та вирішення завдань дослідження дисертантом використані сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження. Адекватні методи статистичної обробки даних дозволили сформулювати висновки та практичні рекомендації, які логічно витікають з отриманих результатів, та можуть знайти конкретне застосування в реальній клінічній практиці.

Тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та рекомендації є належним чином обґрунтованими та достовірними.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертаційна робота Курінної О. Г. має класичну структуру, викладена сучасною літературною мовою наукового стилю на 188 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (203 джерел, в т.ч. 13 джерел кирилицею і 190 джерел латиною) та додатків.

Вступ послідовно та лаконічно розкриває актуальність вибраного наукового напрямку, надає чітку уяву стосовно невирішених та суперечливих

питань формування та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння, визначає зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, обґрунтовує доцільність проведення дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт, предмет та методи дослідження, вказує новизну та практичну значущість, описує особистий внесок здобувача, апробацію отриманих результатів, доповіді та публікації здобувача.

Перший розділ, присвячений огляду літератури, надає актуальні уявлення стосовно сучасних аспектів патогенезу, діагностики та лікування НАЖХП на тлі ожиріння. Дисертант висвітлила клінічну та соціально-економічну значущість НАЖХП при коморбідному перебігу з ожирінням, детально проаналізувала сучасні наукові дані щодо патогенезу жирової дистрофії печінки на тлі ожиріння з акцентом на роль хронічного системного запалення, зокрема С-реактивного білку, інтерлейкінів-6, -15 та терапевтичні стратегії, підкресливши важливість дослідження немедикаментозних способів лікування.

Другий розділ роботи надає загальну клінічну характеристику обстежених осіб, дизайн дослідження, чіткі критерії включення та виключення із дослідження, загальні методики і методи досліджень, які використовував дисертант. Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми і адекватними для вирішення поставлених завдань. Для обробки отриманих результатів було використано комплекс сучасних статистичних методів, що дозволило обґрунтувати необхідний для медичних досліджень рівень достовірності.

Третій розділ присвячений результатам власних досліджень. В даному розділі автор надає результати проспективного блоку дослідження, в якому детально проаналізовано клінічну оцінку проявів НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, визначено взаємозв'язок між особливостями перебігу НАЖХП та фізичною витривалістю, наведено дані стосовно концентрацій маркерів прозапальної активації (СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15) в залежності від

наявності ожиріння, ступеня стеатозу печінки, асоціації з основними патогенетичними ланками розвитку НАЖХП: порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Автором продемонстровано взаємозв'язки виявлених метаболічних порушень і маркерів системного запалення зі ступенем стеатозу печінки у хворих на НАЖХП, який свідчить про більш суттєву роль прозапальної активації у формуванні стеатозу печінки саме у хворих із наявним ожирінням. Крім того, в даному розділі автор надає результати аналізу ретроспективного блоку дослідження, який дозволив визначити основні предиктори прогресування НАЖХП, наводяться математичні моделі оцінки ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням та аналізується ефективність створених моделей.

В четвертому розділі надано інформацію щодо спостереження за обстеженими групами. Детально, лаконічно та послідовно проведено співставлення хворих із груп спостереження та комплексного немедикаментозного лікування, що включало корекцію складу та режиму харчування на тлі розширення фізичної активності. Визначено вплив немедикаментозного лікування на антропометричні показники, ступінь стеатозу печінки, маркери системного запалення. Встановлено, що у хворих груп активного комплексного немедикаментозного лікування спостерігалось зниження концентрацій СРБ, інтерлейкінів-6 та -15. Крім того, дисертантом продемонстровано, що проведення даного лікування супроводжувалось суттєвим підвищенням чутливості до інсуліну та корекцією порушень ліпідного обміну.

У п'ятому розділі наведено змістовний і глибокий аналіз отриманих результатів, їх обговорення у світлі наукових даних вітчизняних та закордонних досліджень, присвячених визначенню клінічних та патогенетичних особливостей перебігу НАЖХП на тлі ожиріння, ролі хронічного системного запалення в розвитку та прогресування НАЖХП, та впливу немедикаментозного лікування на патогенетичні ланки формування жирової дистрофії печінки. Дисертант обґрунтовує власну точку зору

шляхом порівняння особистих даних з результатами інших дослідників. Даний розділ відображає суть роботи та дозволяє оцінити повноту виконання поставлених завдань.

Виходячи з результатів власних досліджень, дисертант формулює **6 висновків** та **3 практичні рекомендації**. Висновки логічно витікають з аналізу та обговорення результатів власних даних, та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях дослідження, зроблені висновки та практичні рекомендації логічні і конкретні. Практичні рекомендації мають конкретне застосування в клінічній практиці.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць.

ПОВНОТА ВИКЛАДАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ І В АВТОРЕФЕРАТІ

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України (1 стаття – у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – в іноземному журналі, 1 авторське свідоцтво на науковий твір, 4 тези – в матеріалах конгресів, конференцій та симпозиумів, 5 робіт – без співавторів. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на конгресах, конференціях, симпозиумах: the 50th the International liver congress (м. Відень, Австрія, 2015 р.), the 21th European Congress on Obesity (м. Софія, Болгарія, 2014 р.), the 22th European Congress on Obesity (м. Прага, Чехія, 2015 р.), науково-практичній конференції «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (м. Харків, Україна, 2016 р.), науковому симпозиумі «Профілактика – основа комплексного підходу до здоров'я людини» (м. Харків, Україна, 2016 р.).

ВІДПОВІДНІСТЬ ЗМІСТУ АВТОРЕФЕРАТУ ОСНОВНИМ ПОЛОЖЕННЯМ ДИСЕРТАЦІЇ

Автореферат дисертаційної роботи Курінної О.Г. повністю відповідає змісту дисертації, відображає її основні положення. Автореферат відповідає вимогам МОН України щодо оформлення авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Зауваження:

В процесі вивчення дисертаційної роботи, автореферату і робіт здобувача принципів зауважень не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні помилки (с. 38, 70, 101). Розділ 4 дещо переобтяжений цифровим та табличним матеріалом. Проте дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну значущість.

В порядку дискусії було б бажано отримати відповіді на такі питання:

1) На Вашу думку, які етіологічні фактори сприяють підвищенню активності хронічного системного запалення у хворих на НАЖХП та ожиріння?

2) Немедикаментозне лікування є одним за найбільш ефективних способів корекції, проте, які на Вашу думку, медикаментозні засоби є перспективними для терапії НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням?


ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Курінної Олени Григорівни на тему: «Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом визначення клініко-патогенетичної ролі прозапальної активації», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є завершеною науковою працею, в якій вирішено актуальне наукове завдання сучасної внутрішньої медицини щодо удосконалення діагностики і

прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння шляхом розробки моделі оцінки ризику прогресування стеатозу та патогенетичного обґрунтування немедикаментозної терапії коморбідної патології. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Вважаю, що за рівнем виконання, обґрунтованістю отриманих дослідницьких результатів, теоретичним та практичним значенням, висновками і практичними рекомендаціями робота повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



Ю.М. Степанов



Підпис Ю.М. Степанова завірено
Мачаровською
10.05.18



В.І. Мазур
