

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

**Решетілова Юрія Івановича**

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**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою проблемою як сучасної гастроентерології, так і внутрішніх хвороб, що обумовлено як її потенціалом до розвитку ускладнень з боку печінки, так і її здатністю підвищувати ризик інших патологічних станів. Встановлено, що розвиток НАЖХП асоційований з наявністю ожиріння, підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних та інших неінфекційних захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу, хронічного захворювання нирок, ускладненнями після оперативних втручань та онкологічної патології. Крім того, НАЖХП є причиною суттєвих економічних наслідків в країнах в усьому світі, зокрема, в Європі: економічний аналіз когорти пацієнтів проекту SHIP показав, що витрати на охорону здоров'я за 5 років в когорті пацієнтів з ознаками НАЖХП перевищували даний показник загальної популяції на 26%.

Формування та прогресування НАЖХП тісно пов'язані з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння: поширеність жирової дистрофії печінки у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> досягає 80%, при цьому у осіб з нормальним ІМТ і без метаболічних факторів ризику даний показник складає лише 16%. В свою чергу, ожиріння – хронічне захворювання, розповсюдженість якого також збільшується як серед дорослих, так і серед дітей.

На теперішній час патогенез НАЖХП пов'язують з теорією множинних ударів, частиною якої є активація хронічного системного запалення. Незважаючи на певний прогрес в розумінні молекулярних механізмів розвитку та прогресування жирової дистрофії печінки, роль

прозапальних маркерів, зокрема С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкінів-6 та -15 (ІЛ-6 та ІЛ-15), достеменно не визначена, що ускладнює ранню діагностику та прогнозування перебігу захворювання. Також дискусійними залишаються питання лікування НАЖХП: незважаючи на отримані обнадійливі дані щодо певних медикаментозних засобів корекції жирової дистрофії печінки, немедикаментозна корекція залишається найбільш ефективним терапевтичним заходом.

Все вищезазначене обумовило необхідність проведення даного наукового дослідження і вказує не те, що дисертаційна робота Курінної Олени Григорівни, яка присвячена удосконаленню 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, є актуальною, своєчасною та доцільною.

#### **Зв'язок роботи за науковими програмами, темами**

Представлена до захисту дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» за темою «Встановити генетичний поліморфізм ADIPOR2-гена і особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком» (номер державної реєстрації – № 0113U001139), в якій автор була безпосереднім виконавцем, відповідальним за аналіз наукової та патентної літератури, набір та обстеження хворих, формування статистичної бази, проведення статистичної обробки, аналіз отриманих результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

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

Дослідження виконано на достатній кількості фактичного матеріалу і складалось з двох блоків: блоку проспективного дослідження 105 хворих на НАЖХП та блоку ретроспективного аналізу катамнестичних даних 142 хворих на НАЖХП, що находились на спостереженні в ДУ «Національний

інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Достовірність результатів дослідження та висновків ґрунтуються на підставі комплексного обстеження хворих із застосуванням методів діагностики, рекомендованих Європейською асоціацією з вивчення печінки. В рамках проспективного блоку дослідження, обстеження проводилось при первинному візиті та через 24 тижні спостереження.

Кількість спостережень достатня для отримання вірогідних результатів, а використані методи дослідження та їх аналіз не викликають сумніву відповідно до мети та поставлених завдань. Використання адекватних методів математичної статистики свідчить, що основні положення дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними. Висновки відповідають завданням, є логічними, конкретними та обґрунтованими.

### **Особистий внесок здобувача у виконання роботи**

Представлені матеріали (дисертаційна робота, автореферат, публікації) свідчать, що дисертант самостійно обґрунтував доцільність роботи, розробив дизайн дослідження, сформулював мету та задачі, проаналізував існуючі літературні дані за вибраною темою, провів набір та обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретував їх відповідно до вітчизняних та закордонних досліджень, сформулював висновки та практичні рекомендації, оформила роботу. Дисертант особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів та навчальний процес кафедр вищих навчальних медичних закладів.

### **Наукова новизна**

Наукова новизна та практична значущість дисертаційної роботи не викликають сумнівів. Автором уточненоособливості клінічного перебігу НАЖХП на тлі супутнього ожиріння: зниження толерантності хворих до фізичних навантажень, погіршення їх загального фізичного стану і фізичної витривалості, метаболічні порушення з формуванням інсулінорезистентності і проатерогенноїдисліпідемії, розвитокпрозапальної активації. Дисертант отримала наукові дані, які доповнили існуючі факти про вплив фізичної витривалості на перебіг НАЖХП, клініко-патогенетичну роль ІЛ-15, ІЛ-6 і

СРБ у формуванні і прогресуванні НАЖХП та їх взаємозв'язки з порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів. Автор вперше визначила основні предиктори прогресування жирової дистрофії печінки у пацієнтів із супутнім ожирінням та на підставі поглибленого математичного аналізу побудувала моделі для прогнозування перебігу НАЖХП. Дисертант довела ефективність призначення активної комплексної немедикаментозної терапії, яка включає в себе модифікація способу життя, зниження ваги, корекцію складу і режиму харчування, розширення фізичної активності з метою поліпшення клінічного перебігу захворювання та визначив її позитивний вплив на патогенетичні ланки формування жирової дистрофії печінки, зокрема на маркери хронічного системного запалення.

### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Практична значущість дослідження обумовлена результатами, що були отримані дисертантом, та дозволили оцінити ризик прогресування НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням шляхом визначення основних чинників прогресування та використання розроблених математичних моделей. Автором доведена доцільність включення до плану обов'язкових методів дослідження хворих на НАЖХП, коморбідної з ожирінням, визначення рівня ІЛ-6, ІЛ-15 і СРБ. Крім того, дисертантом розроблено 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.

Практичне значення роботи підтверджується широким впровадженням результатів дослідження в лікувальних закладах України: 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).

### **Зміст та побудова дисертації**

Дисертаційна робота Курінної О.Г. побудована за традиційною схемою згідно існуючих вимог. Дисертація викладена на 188 сторінках друкованого тексту і складається з розширених анотацій українською та англійською мовами, вступу, 5 розділів, у тому числі огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з них 13 кирилицею і 190 латиною, та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 44 таблицями та 28 рисунками.

У вступі автор висвітлює актуальність обраного наукового напрямку, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, доцільність проведення дослідження, мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт, предмет та методи дослідження, характеризує наукову новизну та практичну значущість, особистий внесок здобувача, апробацію отриманих результатів, доповіді та кількість публікацій.

Перший розділ є оглядом літератури, що в якому автор проаналізував сучасні наукові дані стосовно клінічної та соціальної значущості НАЖХП, розглянув проблемні питання патогенезу, діагностики та лікування НАЖХП на тлі ожиріння. Дисертант відзначив роль хронічного системного запалення, зокрема С-реактивного білку, інтерлейкінів 6 та 15, в формуванні та прогресуванні жирової дистрофії печінки на тлі ожиріння та визначив відкриті питання терапії даної коморбідної патології, сформулював пріоритетні напрямки дослідження маркерів прозапальної активації у хворих на НАЖХП.

В другому розділі роботи дисертант надає клінічну характеристику обстежених осіб, що увійшли до дослідження та застосовані методи досліджень. Описаний дизайн дослідження, який складався з двох блоків: перспективне дослідження 105 хворих на НАЖХП та ретроспективний блок аналізу 142 випадків НАЖХП. Деталізовані критерії включення та виключення із дослідження. Докладно описані методи дослідження, що були

застосовані при обстеженні хворих, у тому числі загально-клінічні, інструментальні та біохімічні. Чітко та зрозуміло наведений математичний апарат, використаний для статистичної обробки результатів.

Третій і четвертий розділи присвячені результатам власних досліджень. Третій розділ містить результати аналізу клінічних проявів НАЖХП у хворих із супутнім ожирінням, характеризує взаємозв'язки між особливостями перебігу НАЖХП та фізичною витривалістю, описує зміни концентрацій маркерів прозапальної активації (СРБ, ІЛ-6 та ІЛ-15) в залежності від наявності ожиріння, ступеня стеатозу печінки, асоціації з із основними патогенетичними ланками розвитку НАЖХП: порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Дисертант детально проаналізував асоціації виявлених метаболічних порушень і маркерів системного запалення зі ступенем стеатозу печінки у хворих на НАЖХП, які визначили більш суттєву роль прозапальної активації у формуванні стеатозу печінки саме у хворих із наявним ожирінням. Також в розділі 3 наведені дані ретроспективного блоку дослідження, в якому було виділено основні предиктори прогресування НАЖХП. За рахунок використання комплексу поглиблених математичних розрахунків дисертанту вдалось розробити математичні моделі оцінки ризику прогресування неалкогольного стеатозу печінки у хворих із супутнім ожирінням.

В четвертому розділі надано інформацію щодо впливу немедикаментозного лікування на клінічний перебіг НАЖХП, біохімічні показники та маркери прозапальної активації. Автором наведені результати повторних клінічних, інструментальних та біохімічних досліджень через 24 тижні спостереження за обстеженими групами, виконано їх співставлення з вихідними результатами та аналіз динаміки показників.

П'ятий розділ присвячений узагальненню результатів та їх поглибленому аналізу. Автор лаконічно наводить головні отримані дані та співставляє їх з науковими результатами інших досліджень. Дисертант обґрунтовує власну точку зору шляхом порівняння особистих даних з результатами інших дослідників.

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

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань.

### **Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті**

Отримані в результаті дослідження фактичні дані відображені в 11 наукових працях, 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 симпозіумів, 5 робіт дисертантом опубліковані без співавторів.

Опубліковані праці цілком висвітлюють зміст проведеного дослідження, зроблені висновки та практичні рекомендації логічні і конкретні.

Автореферат дисертаційної роботи Курінної О.Г. повністю відповідає сучасним вимогам МОН України та відповідає основним положенням дисертації.

### **Недоліки та зауваження**

До недоліків можна віднести поодинокі стилістичні та граматичні помилки (с. 31, 44, 96), перевантаження розділів власних досліджень цифровим матеріалом. Але ці зауваження не є принциповими і у цілому робота справила позитивне враження.

В процесі рецензування виникли деякі питання, на які хотілось би отримати відповідь:

1. Немедикаментозне лікування ожиріння є досить різноманітним. Чим обґрунтований вибір саме середньоземноморського складу харчування для терапії обстежених хворих?
2. Чим Ви можете пояснити розбіжності в результатах визначення концентрації ІЛ-15 в експериментальних моделях та у людини?

## 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, є завершеною науковою роботою, яка містить рішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини – удосконалення діагностики, лікування і прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння.

За методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичними рекомендаціями робота повністю відповідає вимогам пункту п. 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) щодо 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.

Завідувач кафедри загальної  
практики – сімейної медицини  
та гастроентерології  
ДЗ «Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»,  
доктор медичних наук, професор

