

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Федіва Олександра Івановича** на дисертацію **Івачевської Віталіни Володимиривни** “Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу”, що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

**Актуальність теми дисертації.** Проблема розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на теперішній час є однією з найбільш важливих і актуальних проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення, оскільки призводить до погіршення якості життя, інвалідизації та передчасної смерті. Це зумовлено, насамперед, високим ризиком прогресування НАЖХП з розвитком неалкогольного стеатогепатиту, цирозу печінки, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми.

Уявлення про НАЖХП як про самостійну нозологічну одиницю сформувались нещодавно. У 1962 році H. Thaler описав гістологічну картину жирової дистрофії печінки, а поняття «неалкогольного стеатогепатиту» ввів J.Ludwig у 1980 році при дослідженні печінки пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД).

За даними останніх досліджень, поширеність НАЖХП у світі становить біля 25-30%. Водночас, при НАЖХП у пацієнтів часто мають місце інші метаболічні розлади, в тому числі ожиріння, цукровий діабет, гіперліпідемія, метаболічний синдром.

Гетерогенною за патогенезом і клінічними проявами патологією є цукровий діабет, розповсюдженість якого в кінці ХХ – на початку ХХІ століття досягла масштабів всесвітньої епідемії. Якщо в 2010 році кількість хворих на ЦД у світі складала більше 180 млн осіб, то до 2025 року передбачають збільшення кількості хворих до 380 млн осіб. Серед випадків даного

захворювання переважає ЦД 2 типу (95% випадків), що супроводжується інсульнорезистентністю та інсульновою недостатністю, які призводять до порушення обміну речовин, формування ангіопатій, розвитку патологічних змін внутрішніх органів і тканин, у тому числі органів травлення.

Розвиток НАЖХП та ЦД 2 типу мають спільні патогенетичні механізми, причому, за даними різних авторів, у хворих на НАЖХП цукровий діабет 2 типу розвивається вірогідно частіше, порівняно з пацієнтами без зазначеної патології печінки.

Дисертація Івачевської В.В. присвячена вдосконаленню діагностики та підвищенню ефективності лікування НАЖХП у поєднанні з предіабетом та ЦД 2 типу на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу зазначеної коморбідної патології, інформативності індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index (FLI) у порівнянні з даними ультразвукового дослідження, порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, рівня кардіоваскулярного ризику. Вона є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань», (номер державної реєстрації 0115U003904), де дисерантка є співвиконавцем.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність отриманих даних, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.** Для достовірності дослідження було відібрано 141 пацієнта з порушенням вуглеводного обміну. У 117 пацієнтів, за даними ультразвукової діагностики та розрахунку індексу ожиріння печінки, верифіковано діагноз НАЖХП (55 пацієнів з предіабетом склали групу I, 62 хворих на ЦД 2 типу – групу II). У контрольну групу ввійшли 30 практично здорових осіб. Комплексне обстеження хворих проводилося кожні 3 місяці, статистичні обробці підлягали дані, отримані через 6 та 12 місяців після призначення лікування.

Дисерантка обґрунтувала та оцінила клінічну ефективність

комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу, яке включало корекцію способу життя шляхом дотримання дієтичних рекомендацій та виконання щодених 30-хвилинних прогулянок в швидкому темпі, а також застосування урсодезоксихолевої кислоти 10 мг/кг/д, розувастатину 10 мг/д, омега 3-ПНЖК 1000 мг/д у пацієнтів з предіабетом і додаванням ситагліптину 100 мг/д у хворих з цукровим діабетом 2 типу.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшла методологічно вірно, послідовно виконуючи всі етапи дослідження, завершивши, таким чином, виконання мети дослідження.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 5 висновків та 4 практичних рекомендації. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертантки, є достатньо аргументованими і доведеними.

Отже, достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертантки обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети та завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

**Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях.** Дисертанткою уточнено дані щодо поширеності неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу. Встановлено доцільність використання індексу ожиріння печінки з метою скринінгу пацієнтів зі стеатозом печінки. Важливим є доведений Івачевською В.В. факт наявності дуже високого кардіоваскулярного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з предіабетом. Доведена клінічна ефективність запропонованої схеми комплексного лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у пацієнтів із предіабетом і цукровим діабетом 2 типу.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 4 статті – у наукових журналах і збірниках, рекомендованих ДАК України, 2 статті у закордонних фахових виданнях, 8 тез у матеріалах міжнародних з'їздів,

конгресів і конференцій, один патент на корисну модель. В цих публікаціях викладені основні положення та результати дисертації. Зміст автореферату відображає основні матеріали дисертаційної роботи. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться до його оформлення.

**Практичне значення і впровадження результатів дослідження.** Робота дозволяє використовувати індекс ожиріння печінки для скринінгу стеатозу, а також відносити пацієнтів із НАЖХП та предіabetом до категорії пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Дисертанткою не тільки розроблено та доведено ефективність комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіabetом і ЦД 2 типу, але й встановлено кращу ефективність запропонованого лікування за умови його призначення уже при перших проявах метаболічних порушень.

Результати дослідження впроваджені у клінічну практику ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КЗ «Ужгородська районна лікарня» та лікувально-діагностичного центру ТОВ «Каскад». Водночас матеріали дисертаційного дослідження Івачевської В.В. використовуються у навчальному процесі кафедри терарії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

**Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам.** Дисертація викладена українською мовою на 143 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 53 таблицями і 16 рисунками. Список використаних джерел містить 204 наукові праці, з них 81 кирилицею і 123 латиною, що свідчить про глибокий аналіз даного питання та всебічну обізнаність дисертанта з досліджуваною проблемою.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

**У вступі** чітко висвітлена актуальність проблеми, сформульована мета роботи, яка полягає у підвищенні якості діагностики та ефективності лікування неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту за їх поєднання з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу на основі комплексного клінічного аналізу та результатів досліджень. Наведені 4 завдання дослідження, розв'язання яких спрямовано на досягнення мети роботи. Окреслені наукова новизна одержаних результатів, практичне значення роботи та обґрунтована доцільність проведення даного наукового дослідження.

**Перший розділ «Огляд літератури»** складається з 4 підрозділів, у яких висвітлені сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініку та діагностику НАЖХП. Детально поданий матеріал щодо дискусійних питань лікування хворих на НАЖХП з урахуванням сучасних вітчизняних і світових рекомендацій. При цьому наголошується на важливості застосування модифікації способу життя, сенсибілізаторів інсуліну, статинів, омега-3-поліненасичених жирних кислот, блокаторів receptorів ангіотензину. У четвертому підрозділі дисертантою обговорюються особливості оцінки кардіоваскулярного ризику за коморбідності неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу шляхом використання Фремінгемської шкали, комп'ютерної програми PROCAM, європейської моделі SCORE.

Проведене дисертантом дослідження літературних джерел за останні 10 років демонструють глибоке розуміння нею проблеми, що вивчається. Зміст цього розділу відповідає характеру дисертаційного дослідження. Літературні дані у повному обсязі ілюструють актуальність теми дослідження, визначають коло невирішених питань та логічно обґрунтують постановку мети і завдань

даного дослідження.

**У другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» наводяться загальний дизайн дослідження, клінічна характеристика хворих і методи їх обстеження. Групи пацієнтів для порівняння результатів дослідження і лікування ретельно сформовані з урахуванням віку, статі, тривалості захворювання, а отже є адекватними. При цьому дисертантка органічно поєднує загальноклінічні та інструментальні дослідження, що дозволяє вичерпно відповісти на завдання, поставлені в дисертації. Отримані матеріали оброблені з використанням статистичних методів, що робить достовірними висновки роботи. Аналіз роботи цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість здобувача.

**У третьому розділі** оцінюються особливості антропометричних та вітальних показників, рівень фізичної активності, зміни ліпідного та вуглеводного обмінів, а також кардіоваскулярний ризик в обстежених пацієнтів. Дані дослідження переконливо доводять високу частоту поєднання НАЖХП і ЦД 2 типу, яке визначалося у 98,4 % пацієнтів, а також НАЖХП і предіабету (виявлене в 70,5% пацієнтів). Встановлено, що особливостями клінічної картини НАЖХП є олігосимптомність, коморбідність та переважання диспептичного синдрому. Водночас виявлена кореляція індексу ожиріння печінки з даними ультразвукового дослідження, яка підтверджує інформативність даного показника для скринінгу пацієнтів із стеатозом печінки. Автором стверджується, що перебіг НАЖХП на тлі предіабету або цукрового діабету 2 типу супроводжується дуже високим ризиком виникнення серцево-судинних подій впродовж наступних 10 років.

Динаміка досліджуваних клінічних, біохімічних та інструментальних показників у хворих на НАЖХП за її поєднання з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу під впливом комплексної терапії із використанням урсодезоксихолової кислоти, розувастатину, омега-3-поліненасичених жирних кислот та ситагліптину наведена в **четвертому розділі**. Запропонована, та застосована дисертанткою тактика комплексного лікування обстежених

пацієнтів сприяла регресії ознак стеатозу печінки (у 14,29% пацієнтів) та стеатогепатиту (у 25,81% хворих), а також покращанню антропометричних показників, ліпідного та вуглеводного обмінів.

Розділ «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**» написаний в дискусійному стилі, що підсумовує основні результати дисертаційної роботи автора. Дисертанткою узагальнюються питання, що висвітлюють актуальність і суть роботи, обґруntовуються та пояснюються отримані результати, проводиться їх порівняння з даними інших дослідників.

Отже, мета і завдання роботи Івачевської В.В. виконані на належному рівні. Це дозволило здобувачці одержати низку нових результатів, що відображають особистий внесок автора. Структура дисертації чітка і послідовна, що надає можливість глибоко розкрити тему та вирішити поставлені дослідницькі завдання. Висновки і практичні рекомендації цілком відповідають поставленій меті і задачам роботи, логічно випливають із результатів проведених досліджень, містять цифровий матеріал та підтверджуються статистичними показниками. Основні теоретичні положення, висновки та пропозиції дисертації знайшли відображення у достатній кількості публікацій у наукових фахових виданнях з медичних наук, а також у тезах наукових повідомлень на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях. Структура роботи відповідає меті і завданням дослідження.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи.**

Матеріали даної роботи, практичні рекомендації та висновки роботи можуть бути використані в практичній діяльності гастроenterологічних, терапевтичних, кардіологічних відділень обласних, районних, міських лікарень, а також у навчальному процесі у вищих навчальних медичних закладах.

### **Недоліки дисертації та автoreферату щодо їх змісту та оформлення.**

Принципових зауважень до тексту та результатів роботи, а також до автoreферату немає. Відзначаючи в цілому належне виконання і оформлення дисертації, звертаю увагу на окремі недоліки:

- у розділі 4 описано розподіл на групи лікування, який доцільніше

перенести в розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»;

- трапляються стилістично невдалі вислови та громіздкі речення

Зазначені зауваження не мають принципового значення і не впливають у цілому на високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У процесі рецензування даної дисертаційної роботи виникли деякі запитання щодо неінвазивної діагностики та лікування НАЖХП, на які хотілося б почути відповідь в порядку наукової дискусії:

1. Яка чутливість індексу ожиріння печінки, за Вашими даними, і чи збігались ці результати з даними сучасних досліджень?
2. Які показники, окрім індексу ожиріння печінки, можна використати для скринінгу стеатозу печінки?
3. Чому Ви віддали перевагу призначеню розувастатину при зазначеній поєднаній патології, а не аторвастатину?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».** Дисертаційна робота Івачевської Віталіні Володимирівни “Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – “внутрішні хвороби” є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності дають нове вирішення наукової задачі в галузі внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на предіабет та цукровий діабет 2 типу.

Враховуючи високий науковий рівень роботи, актуальність теми, її наукову та практичну цінність, достатню повноту викладення результатів у наукових публікаціях, слід зробити висновок, що дисертаційна робота Івачевської В.В. відповідає п. 11 Постанові Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. "Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів", а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата

медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри внутрішньої медицини  
ВДНЗ України «Буковинський державний  
 медичний університет» МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

О.І. Федів

