В І Д Г У К
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,
завідувача кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», д-ра мед. наук, проф. Бабінець Л.С.
на дисертацію Івачевської Віталіни Володимирівни
«ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ»,
подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

1. Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі терапії, що має значне клінічне та медико-соціальне значення – зниження якості життя, ранній вихід на інвалідність, високий ризик смертності пацієнтів від наслідків коморбідного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Згідно із даними сучасної світової та вітчизняної статистики НАЖХП займає перше місце серед хронічних захворювань печінки. Також доведено тенденцію до збільшення захворюваності на НАЖХП у пацієнтів з резистентністю до інсуліну, що виникає на тлі дисліпідних порушень, ЦД 2 типу, які є складовими повного і неповного метаболічного синдрому. Перераховані вище захворювання мають спільні патогенетичні фактори, які є причиною їх розвитку і прогресування, можуть поєднуватися і потенціювати розвиток один одного. Особливості таких коморбідних станів потребують більш глибокого вивчення. Вважається, що НАЖХП підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) незалежно від інших предикторів і проявів метаболічного синдрому, що робить вивчення даної патології особливо актуальним. Вважаємо це внеском у розвиток предикторної терапії.

Не дивлячись на значні досягнення останніх років у розробці програм лікування і профілактики НАЖХП та її форм – неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту, які перебігають на тлі предіабету та ЦД 2 типу, поширеність вказаних патологій невпинно зростає, а питання лікування і профілактики залишається відкритим. Потребує поглибленого дослідження ефективність

запропонованих автором диференційованих програм терапії неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу.

Розповсюдженість серед населення, особливо найбільш працездатного віку, відсутність тенденції до зниження захворюваності та недостатня ефективність існуючих комплексів лікування і профілактики досліджених автором коморбідних патологій роблять дане дисертаційне дослідження надзвичайно актуальним і таким, що ставить і вирішує важливу медико-соціальну проблему. Вважаємо важливими позитивами профілактичну спрямованість даної роботи, а також використання дисертантом доступних діагностичних і лікувальних методик, що робить висновки і практичні рекомендації даного дослідження адаптованими до реальних можливостей системи охорони здоров'я взагалі і первинної ланки надання медичної допомоги зокрема.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт 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 дисертантка є співвиконавцем.

Метою дослідження була оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатозом та стеатогепатитом у поєднанні з предіабетом та ЦД 2 типу.

3. Наукова новизна дослідження та практичне значення.

Вперше досліджено поширеність різних клінічних форм НАЖХП у пацієнтів з предіабетом, а також поглиблено вивчення їх при ЦД 2 типу.

Інноваційною є оцінка інформативності застосування індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) для скринінгу пацієнтів з стеатозом печінки при ЦД 2 типу.

Вперше автором проведено оцінку кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП у поєднанні з предіабетом та доведено, що дана категорія хворих належить до пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком.

Запропоновано і доведено клінічну ефективність схеми комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу, яка включала корекцію способу життя шляхом дотримання дієтичних рекомендацій і дозованих фізичних навантажень із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти 10 мг/кг/д, розувастатину 10 мг/д, препарату поліненасичених жирних кислот 1000 мг/д у пацієнтів з предіабетом, а також терапевтичної програми із додаванням ситагліптину 100 мг/д у хворих з ЦД 2 типу.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в глибокому аналізі поширеності клінічних форм НАЖХП серед хворих з предіабетом та уточненні даних щодо поширеності неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з ЦД 2 типу. На основі проведених досліджень автором запропоновано застосування індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) для скринінгу пацієнтів зі стеатозом з метою подальшої профілактичної роботи.

Автором доказово констатовано, що хворих на НАЖХП та предіабет доцільно відносити до категорії пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, що надзвичайно актуально для розвитку превентивної медицини.

Для практичних рекомендацій дисертантом запропоновано і доведено дієвість конкретних комплексних терапевтичних підходів до лікування даних коморбідних станів. Встановлено доказовий акцент на тому, що комплексне лікування НАЖХП є ефективнішим за умови його призначення уже при перших проявах метаболічних порушень.

Матеріали даної роботи, практичні рекомендації та висновки роботи можуть бути використані в практичній діяльності сімейних лікарів, терапевтичних, гастроентерологічних, кардіологічних відділень лікарень усіх рівнів, а також у навчальному процесі у вищих учбових медичних закладах.

4. Ступінь обгрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі, їх достовірність.

Достовірність результатів дисертаційної роботи забезпечена обстеженням достатньої кількості хворих (141 пацієнт на першому етапі дослідження і 117 хворих на другому етапі дослідження; 30 практично здорових осіб), використанням сучасних методів обстеження пацієнтів та адекватною статистичною обробкою даних. Групи обстежених хворих сформовані правильно і є репрезентативними за основними характеристиками. Велика кількість хворих дозволила об'єктивно показати зміни досліджуваних показників, оцінити ефективність запропонованих схем лікування і зробити достовірні висновки. Положення та висновки роботи обґрунтовані і базуються на статистично вірогідних даних. Дослідження виконані на достатньому клінічному матеріалі, а отримані дані дозволяють зробити висновок про обгрунтованість висновків і практичних рекомендацій, що забезпечило вирішення поставлених завдань.

5. Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення та результати дисертаційної роботи повною мірою висвітлені у опублікованих 15 наукових працях, із них 4 – статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 статті – у закордонних фахових виданнях, 8 тез – у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій, один патент на корисну модель. Опубліковані статті відображають власні результати досліджень та не повторюють одна одну.

Результати дослідження апробовано на спільному засіданні кафедр терапії та сімейної медицини, пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії, громадського здоров'я факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, а також кафедр факультетської терапії і пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» 22.06.2016 року.

Матеріали наукової роботи презентувались і обговорювались на підсумкових професорсько-викладацьких конференціях УжНУ 2014-2016 рр., на

міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (с. Солочин, Закарпатська обл., 2014-2016 рр.), «Актуальні питання скринінгу та профілактики захворювань у практиці сімейного лікаря» (15-16 квітня 2014 р., м. Ужгород), «Вплив первинної медико-санітарної допомоги на поведінкові детермінанти населення з профілактики соціально небезпечних та хронічних неінфекційних захворювань в умовах державної та страхової охорони здоров'я» (21-22 квітня 2015 р., м. Ужгород), «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (12-13 квітня 2016 р., м. Ужгород), VI міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (15 травня 2015 р, м. Вінниця), V міжнародному медичному конгресі / VII міжнародному медичному форумі (19-21 квітня 2016 р., м. Київ).

6. Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.

Дисертацію викладено на 143 сторінках тексту. Вимоги щодо розташування тексту, шрифтів і кеглю дотримані. Робота побудована традиційно, складається із вступу, 4 розділів, в тому числі огляду літератури за даною проблемою, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел.

Список використаної літератури налічує 204 наукових джерела, з них 81 - кирилицею та 123 - латиною, що свідчить про глибокий аналіз даного питання в світі та всебічну обізнаність дисертанта досліджуваною проблемою. Роботу відзначає послідовність та чітка логіка викладу.

У вступі обґрунтована актуальність дослідження, сформульовані його мета і задачі. Мета сформульована чітко, методично правильно, відповідає рівню кандидатських дисертацій, лаконічно. Мету роботи повністю розкривають поставлені дисертантом завдання. Також подано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику, перелік конференцій, з'їздів, на яких проводилась апробація роботи.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, які відображають сучасні погляди на етіологію, патогенез, клініку, діагностику і лікування НАЖХП, а також особливості оцінки кардіоваскулярного ризику у коморбідних пацієнтів. Розділ написано грунтовно із проведенням критичного аналізу сучасних даних за проблемою, яка вивчалась. Огляд літератури займає близько 20% від об'єму основної частини дисертації, що відповідає вимогам ДАК України.

Другий розділ дисертації присвячений загальній характеристиці хворих і методам їх обстеження. Групи пацієнтів для порівняння результатів дослідження і лікування були ретельно сформовані, репрезентативні за віком, статтю, станом порушення вуглеводного обміну. Адекватно підібраний комплекс методів дослідження дозволив достовірно оцінити виявлені зміни у пацієнтів із даними коморбідними станами і правильно підібрати комплекс лікування для них, а також зробити методично вірні висновки із проведеного дослідження. Отримані дані оброблені з використанням сучасних статистичних методів, що дозволило отримати достовірні висновки дисертаційної роботи.

Наступні розділи висвітлюють власні дані здобувача. Заслуговує на увагу детальна характеристика виявлених автором змін у клінічному стані обстежених хворих. Всі результати опрацьовані статистично і представлені в таблицях і рисунках, що значно полегшує сприйняття роботи. Дисертаційна робота ілюстрована 53 таблицями та 16 рисунками.

У третьому розділі «Оцінка скарг, антропометричних параметрів і порушень обміну речовин у обстежених осіб» автор аналізує клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів з предіабетом та ЦД 2 типу. Дисертант оцінює можливість використання індексу ожиріння печінки (Fatty Liver Index) для скринінгу гепатостеатозу, а також кардіоваскулярний ризик у хворих на НАЖХП та предіабет. Встановлено дуже високий ризик у даної категорії пацієнтів. Автором проведено глибокий кореляційний аналіз між анторопометричними і лабораторними показниками обстежених хворих, що дозволило зробити обгрунтовані висновки щодо особливостей досліджуваних коморбідних патологій.

У четвертому розділі «Оцінка ефективності лікування обстежених осіб» дисертант запропонувала та довела ефективність комплексної програми лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом і ЦД 2 типу, яка включала корекцію способу життя шляхом дотримання дієтичних рекомендацій та виконання щоденних 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 ЦД 2 типу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант ретельно аналізує отримані дані, підводить підсумок проведених досліджень.

Висновки дисертаційної роботи логічно випливають із результатів дослідження і узгоджуються із ними. Практичні рекомендації чітко і лаконічно сформульовані, мають практичне спрямування і є значимими для практичної медицини. Таким чином, у дисертації повністю вирішуються поставлені мета і задачі.

7. Зауваження і пропозиції. Принципових зауважень щодо дисертації Івачевської В.В. немає. Є зауваження, що не мають суттєвого значення і не знижують наукової цінності представленої роботи:

1) розділ 2 дещо громіздкий, наявні занадто детальні описи методик дослідження і лікування, що цілком можливо скоротити, оскільки не є суттєвим і обтяжує сприйняття результатів дослідження;

2) у дисертаційній роботі зустрічаються деякі граматичні та стилістичні огріхи, дещо ускладнені граматичні конструкції, деякі описки, русизми.

Проте вказані зауваження не є значимими, їх наявність не зменшує значення і вагомості отриманих даних, не знижують актуальності, наукової і практичної новизни дисертаційного дослідження.

При рецензуванні даної дисертаційної роботи у нас виникли запитання, які носять елемент наукової дискусії:

1. Який вплив статинів на стан інсулінорезистентності і ризик виникнення ЦД 2 типу?
2. Чим поясните встановлену Вами предикторність наявності НАЖХП при ЦД і предіабеті щодо формування високого кардіоваскулярного ризику? Можливо, це наслідок дисліпідних порушень і ожиріння?
3. Які саме препарати поліненасичених жирних кислот і урсодезоксихолевої кислоти Ви застосовували для Ваших хворих і чому? Які їх переваги? Чи були ускладнення при їх застосуванні?

Вказані недоліки не є принциповими і тому не зменшують цінності дисертації Івачевської В.В. як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науковому рівні.

Висновок:

Дисертаційна робота Івачевської В.В. «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу» є самостійною завершеною науковою працею. У ній одержано нові, науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну задачу клінічної медицини. Дослідження виконано на високому методичному рівні, а його результати мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Основні результати дисертації повністю висвітлені у наукових фахових виданнях, апробовані на наукових конференціях і з'їздах. Автореферат та опубліковані праці відповідають змісту дисертації.

Таким чином, за актуальністю, новизною, обсягом досліджень, науковим і практичним значенням дисертаційна робота Івачевської В.В. «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту у пацієнтів з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу» повністю відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор

заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри первинної медико-санітарної
допомоги та загальної практики-сімейної медицини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д-р мед. наук, професор Л.С. Бабінець