

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
директора ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.малої НАМН України»

Фадєєнко Галини Дмитрівни

на дисертаційну роботу Глущенко Світлани Володимирівни
на тему “Оптимізація діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатита у
хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення маркерів мітохондріальної
дисфункції”, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність. Поширеність неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в Україні, як і в усьому світі, щорічно зростає не тільки серед дорослих різного віку, а навіть і серед дітей. В Україні за останні 5 років захворюваність на НАСГ зросла в 2,2 рази. Поєднаний перебіг НАСГ з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу ускладнює захворювання та підвищує в рази ризик розвитку цирозу печінки у даної категорії хворих.

Поряд з відомими патогенетичними механізмами розвитку НАСГ на тлі ЦД 2 типу, такими як інсулінорезистентність, гіперліпідемія, ліпотоксичний стрес, існує низка факторів, які вивчені недостатньо. На сучасному етапі, увага вчених прикута до чинників розвитку мітохондріальної дисфункції, зокрема карнітинової недостатності та гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Доведено, що порушення структурно-функціональної організації мітохондрій призводять до дисліпідемії, індукції запальної реакції в печінці та активації фіброгенеза. Поглиблене вивчення механізмів виникнення мітохондріальних порушень дозволить уточнити патогенетичні ланки розвитку НАСГ на тлі ЦД 2 типу та оптимізувати діагностику та лікування хворих з поєднаними перебігом НАСГ та ЦД 2 типу.

Тому, тема дисертаційної роботи Глущенко С.В. є актуальною та своєчасною.

Наукова новизна. Вперше показано, що недостатній рівень L-карнітину сироватки крові впливає на порушення обміну ліпідів у хворих з поєднаним

перебігом НАСГ та ЦД 2 типу, яке проявляється порушенням обміну вільних жирних кислот та індукцією мітохондріальної дисфункції. Автором доведено, що виявлені порушення залежать від тривалості захворювання. Аналіз матеріалу, що отриманий при дослідженні, дав змогу зробити висновки, що гіпергомоцистеїнемія істотно впливає на рівень прозапальних цитокінів, розвиток окислювального стресу. Ці зміни в сполученні зі зниженням рівня L-карнітину супроводжують розвиток мітохондріальних порушень.

Вперше показаний вплив ступеню гіпергомоцистеїнемії на стан ФНП- α та ІЛ-6 у хворих при поєднаному перебігу НАСГ та ЦД 2 типу. Доведено, що зростання ступеню гіпергомоцистеїнемії супроводжується збільшенням вмісту прозапальних цитокінів.

Визначено існування взаємозв'язків між рівнем L-карнітину та порушеннями в системі перекисного окислення ліпідів у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 типу.

Отримані результати дозволили обґрунтувати доцільність використання препаратів карнітину, засобів, що володіють гіпогомоцистеїнемічною дією та антигіпоксантив в лікуванні хворих з поєднанням НАСГ та ЦД 2 типу, що, поряд з компенсацією карнітинової недостатності, позитивно впливало на стан прозапальних цитокінів та показники ПОЛ. Доказаний позитивний вплив комбінованої терапії на клінічні прояви у хворих на НАСГ та ЦД 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри гастроентерології ХМАПО: «Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та розробка ефективних методів лікування захворювань шлунково-кишкового тракту» (№ державної реєстрації 0113U000518).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень. В роботі використані сучасні методи дослідження: динамічного клінічного спостереження, інструментальні, біохімічні, імунологічні, за якими були детально обстежені 105 хворих різного віку та різної тривалості захворювання.

Вибір напрямку дослідження, використані методики і обсяг фактичного матеріалу цілком достатні для аналізу, обґрунтування наукових положень

дисертаційної роботи і вирішення поставленої мети. Наведені результати дозволяють вважати, що структура роботи, стан і глибина аналізу забезпечують достовірність висновків, що дозволяє вважати висновки і наукові положення дисертації обґрунтованими.

Практична значущість роботи полягає: вобґрунтуванні необхідності проведення комплексного обстеження хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу, що має включати: визначення стану карнітинового обміну, рівня гомоцистеїну сироватки крові, стану прозапальних цитокінів та показників системи ПОЛ.

В обґрунтуванні доцільності призначення комплексного лікування з застосуванням препаратів L-карнітину, фолієвої кислоти та депротейнізованого гемодеривату, що сприяє позитивному впливу на стан карнітинового обміну, рівень гомоцистеїну, показники перекисного окислення ліпідів та прозапальні цитокіни.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікуваний процес КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №2», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків, ДЗ «Дорожня клінічна лікарня станції Харків СТГО «Південна залізниця», Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, а також в навчальний процес кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України та кафедри внутрішніх хвороб №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», що буде сприяти підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих при поєднаному перебігу НАСГ та ЦД 2 типу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертації викладені в 19 публікаціях, з них – 7 статей у виданнях, рекомендованих МОН України (3 без співавторів); 1 робота у закордонному виданні, 3 - в тезах, 2- патенти на корисну модель.

Апробація результатів дослідження проводилася на конгресах та конференціях в межах України та закордоном.

Характеристика дисертаційної роботи. Дисертація написана за традиційним планом та вміщує вступ, огляд літератури (розділ 1), матеріали та методи дослідження (розділ 2), розділ власних спостережень, розділ присвячений

результатам лікування, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації та перелік літератури. Основний текст дисертації надрукований на 139 сторінках машинописного тексту, проілюстрований 37 таблицями, 17 рисунками та 2 клінічними прикладами. Список літератури містить 276 джерел (80 – кирилицею, 196 – латиницею).

У вступі висвітлено актуальність проблеми, визначено мету і завдання дослідження, наведено новизну та практичну значущість отриманих результатів, дані про апробацію роботи та впровадження отриманих результатів.

У розділі “Огляд літератури” представлені дані про сучасний погляд на проблему розвитку НАСГ на тлі ЦД 2 типу, причину та характер порушень, що виникають у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу, висновки вчених відносно ролі L-карнітину, гомоцистеїну, прозапальних цитокінів та показників ПОЛ у виникненні патологічних зрушень при даній патології, представлені питання існуючих підходів до лікування. Проведений аналіз літератури дозволив виділити низку проблем, що потребують подальшого вивчення: роль мітохондріальної дисфункції в розвитку та прогресуванні НАСГ на тлі ЦД 2 типу, залежності від віку, тривалості захворювання; співставлення показників стану ПОЛ, імунної системи з показниками L-карнітину та гомоцистеїну, удосконалення способу лікування.

В розділі 2 наведені методи, що були використані при проведенні дослідження, описані методики обстеження, схема лікування хворих, що була розроблена при виконанні дисертаційної роботи, методи статистичної обробки результатів. Наведена детальна клінічна характеристика хворих, залежність симптомів від перебігу захворювання: так, хворі з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу найчастіше мали прояви астено-вегетативного синдрому, а при ізольованому перебігу НАСГ – диспепсичного.

У всіх досліджених хворих виявлялося ураження печінки за даними УЗД. У більшості – 32 (49,2 %) хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу виявлений тяжкий ступінь стеатозу печінки (3 ст.), помірний стеатоз (2 ст.) – у 18 (27,7 %) пацієнтів, 15 (23,1 %) хворих мали м'який стеатоз (1 ст.) печінки. При

аналізі біохімічних проб печінки у всіх пацієнтів були достеменно підвищені показники АЛТ та АСТ у зрівнянні з контрольною групою, що свідчить про наявність цитолітичного синдрому. Дисліпідемія мала місце у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу та проявлялася достовірним підвищенням рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, триглицеридів та зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

3 розділ складається з чотирьох підрозділів. У першому підрозділі наведені результати дослідження стану цитокинової системи, зокрема прозапальних цитокінів – ФНП- α та ІЛ-6. Автором виявлено зростання рівня прозапальних цитокінів зі збільшенням тривалості захворювання, що обумовлено декомпенсацією регуляторних механізмів, розвитком мікроциркуляторних порушень та наростанням інсулінорезистентності. Більш виразними зміни були у хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу – концентрація ФНП- α та ІЛ-6 сироватки крові достовірно підвищувалась при тривалості захворювання більше 5 років, тоді як при ізольованому перебігу НАСГ – більше 10 років.

У другому підрозділі автором висвітлено зміни системи ПОЛ у хворих при поєднаному перебігу НАСГ та ЦД 2 типу. Вміст оксиду азоту та МДА в плазмі крові хворих був вірогідно підвищеним, рівні оксиду азоту та МДА не залежали від статі та віку хворих, але змінювалися залежно від тривалості захворювання – достовірно зростали при тривалості захворювання більше 5 років. В роботі доведено, у хворих в умовах надлишкового ліпідного балансу підвищується рівень вторинного продукту ліпопероксидації – МДА, що є відображенням інтенсивності процесів ПОЛ. Підтвердженням цього є виявлені автором кореляційні залежності між рівнем ліпідів сироватки крові та концентрацією МДА.

Третій підрозділ присвячений вивченню ролі L-карнітину в розвитку НАСГ на тлі ЦД 2 типу. Автором доведено наявність карнітинової недостатності, яка не мала гендерних та вікових особливостей, але достовірно зростала при тривалості захворювання більше 10 років. Відображенням порушення мітохондріального

транспорту вільних жирних кислот з подальшим розвитком мітохондріальної дисфункції та дисліпідемією є виявлені кореляційні зв'язки між рівнем L-карнітину сироватки крові та показниками ліпідограми у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу.

В четвертому підрозділі автор відображує роль гіпергомоцистеїнемії у розвитку та прогресуванні поєданого перебігу НАСГ та ЦД 2 типу. В роботі доведено достовірне підвищення рівня гомоцистеїну, що мало гендерні та вікові особливості у хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу. Наявні кореляційні взаємозв'язки між гомоцистеїном та цитолітичними ферментами та прозапальними цитокінами підтверджують роль гіпергомоцистеїнемії в індукції запальної реакції в печінці. Автором зроблено висновок щодо причетності гомоцистеїну до розвитку оксидативного стресу, про що свідчать кореляційні зв'язки з оксидом азоту та МДА. В свою чергу утворення продуктів ПОЛ в жирових депо сприяє гальмуванню дихальної функції мітохондрій і розвитку їх дисфункції на тлі зростаючої карнітинової недостатності.

В розділі 4 показаний вплив комплексного лікування на суб'єктивний стан хворих, показники імунної системи, стан перекисного окислення ліпідів та рівень L-карнітину та гомоцистеїну у хворих при поєданому перебігу НАСГ та ЦД 2 типу. Компенсація карнітинової недостатності препаратами L-карнітину призводить до поліпшення самопочуття хворих, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшенню інтенсивності процесів ПОЛ. Комбінована терапія з включенням фолієвої кислоти та депротейнізованого гемодеривату є ефективним методом лікування, що забезпечує зникнення чи значне зменшення клінічних проявів захворювання, сприяє покращанню імунного стану.

В розділі, що стосується аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, автор відображає суть роботи, надає висновки та практичні рекомендації, що відображують задачі та мету дослідження.

Результати досліджень і основні положення автореферату повністю ідентичні дисертаційній роботі.

Недоліки та зауваження. Принципових недоліків у дисертаційній роботі не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, що не зменшують значення проведеного дослідження.

1. На мою думку треба було відобразити зміну рівнів показників, що вивчалися, в залежності від ступеню стеатозу за даними УЗД.
2. Доцільно було б надати більше виписок із історій хвороб з результатами ефективності запропонованого лікування у досліджених.
3. В контексті оформлення дисертації необхідно зауважити на наявність окремих стилістичних та орфографічних помилок.

Усі ці зауваження не є принциповими і не зменшують наукового і практичного значення дисертації Глущенко С.В.

В плані дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. Чим Ви можете пояснити більш високі рівні гомоцистеїну у хворих з поєднаними перебігом НАСГ та ЦД 2 типу ніж з ізольованим перебігом НАСГ ?
2. Чому була обрана доза фолієвої кислоти 10 мг на добу?
3. Чому Ви використовували L-карнітин у вигляді фармакологічного засобу, а не призначали діету, збагачену L-карнітином?

Висновок

Дисертаційна робота Глущенко Світлани Володимирівни “Оптимізація діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатита у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення маркерів мітохондріальної дисфункції” є завершеною науковою працею, в якій в результаті комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів, ретельно обґрунтовані, доказані наукові положення, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу – удосконалення діагностики та лікування хворих при поєднаному перебігу НАСГ та ЦД 2 типу.

За актуальністю обраної теми, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, їх достовірності, новизною, практичним значенням,

високим методичним рівнем виконання роботи дисертаційна робота Глущенко Світлани Володимирівни “Оптимізація діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатита у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення маркерів мітохондріальної дисфункції” повністю відповідає сучасним вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

Директор ДУ "Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України"
доктор медичних наук, професор



Г.Д.Фадєєнко

