

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, доктора медичних наук, професора Дорофєєва Андрія Едуардовича, на дисертацію Глущенко Світлани Володимирівни з теми: «Оптимізація діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатита у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення маркерів мітохондріальної дисфункції», поданої на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук спеціалізованою вченою радою Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті, за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації.

Сукупність перебігу хвороб внутрішніх органів завжди привертала увагу науковців та лікарів-практиків, тому що вона зумовлює зміни в клінічній симптоматиці захворювань та потребує нових підходів до лікування. Отже, немає сумніву стосовно актуальності дисертаційної роботи Глущенко С.В., яку присвячено дослідженню патогенетичних ланок при поєднаному перебігу захворювань внутрішніх органів, що дасть змогу удосконалити діагностику та лікування. В своїй роботі дисертант розглянула особливості поєднаного перебігу двох розповсюджених захворювань: неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

Частота поширеності цих хвороб продовжує зберігати ведучі позиції і привертати увагу лікарів всього світу. НАСГ зустрічається у 10-40 % населення, а при поєднанні з ЦД 2 типу – у 60-80% хворих. Основна проблема вивчення НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу полягає в уточненні патогенетичних ланок при їх сукупному перебігу, оскільки багато принципів питань патогенезу та діагностики залишаються дискусійними і не цілком дослідженими. Останніми роками

досліджується роль мітохондріальної дисфункції в розвитку та прогресуванні НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу, яка за даними різних авторів проявляється порушенням обміну вільних жирних кислот, індукцією вільно-радикального окислення та енергетичним дефіцитом. Однак роль L-карнітину та гомоцистеїну, як чинників виникнення мітохондріальної дисфункції вивчена недостатньо.

Таким чином, вважаю тему дисертації С.В. Глущенко своєчасною та актуальною.

Новизна одержаних результатів.

Автором вперше вивчена роль карнітинової недостатності у розвитку та прогресуванні НАСГ у хворих на ЦД 2 типу. Вперше доведений взаємозв'язок між маркерами мітохондріальної дисфункції, ступенем їх порушення та розвитком запального процесу в печінці, а також індукцією ліпотоксичного стресу.

Уперше встановлено зв'язок між підвищеним ступенем гіпергомоцистеїнемії та прогресуванням карнітинової недостатності. Доведений вплив гіпергомоцистеїнемії на розвиток та зростання метаболічних порушень у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу, рівнем прозапальних цитокінів та показниками перекисного окислення ліпідів.

Дисертантом запропоновано оригінальний метод діагностики НАСГ, який підтверджений деклараційним патентом.

Встановлено, що комплексна терапія з включенням препаратів, що усувають карнітиновий дефіцит, володіють гіпогомоцистеїнемічною дією та поліпшують антиоксидантний захист, ефективно сприяє зникненню клінічних симптомів захворювання та нормалізації біохімічних показників у хворих НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу. Ефективність даної схеми лікування підтверджена деклараційним патентом України.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри гастроентерології ХМАПО «Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та розробка ефективних методів лікування захворювань шлунково–кишкового тракту» (№ держ. реєстрації 0113U000518).

Практичне значення результатів дослідження.

Науково-практичне значення роботи полягає в тому, що з метою покращення діагностики НАСГ у хворих на ЦД 2 типу застосовано визначення маркерів мітохондріальної дисфункції – L-карнітину та гомоцистеїну у поєднанні з показниками прозапальних цитокінів та показниками ліпотоксичного стресу.

Для оптимізації лікування НАСГ на тлі ЦД 2 типу запропоновано комплексну комбіновану терапію з включенням препарату L-карнітину в дозі 457,2 мг на добу, депротейнізований гемодериват в дозі 1000 мг на добу протягом 10 днів, з подальшим переходом на добову дозу 600мг, фолієвої кислота в дозі 10 мг на добу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Робота побудована за результатами обстеження 105 пацієнтів (65 хворих з поєднаним перебігом захворювання та 40 – з ізольованим НАСГ). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Дисертантом використані загальноклінічні, біохімічні методи дослідження. Проведено визначення вмісту L-карнітину, гомоцистеїну, прозапальних цитокінів в сироватці крові, оксиду азоту та малонового діальдегіду у плазмі крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Методи, які застосовано, є інформативними та адекватними поставленій меті й задачам дослідження та дозволили їх вирішити.

Цифрові дані опрацьовані статистично та проаналізовані. Матеріали дисертації в повній мірі проілюстровані таблицями та малюнками.

Таким чином, висновки, теоретичні узагальнення та практичні рекомендації, сформульовані дисертантом, повною мірою підтверджені дослідженнями, базуються на вірогідних матеріалах і по суті відповідають їм.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в іноземних виданнях, 2 державні патенти України на корисні моделі, 3 - у матеріалах з'їздів та конференцій. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на засіданні Харківського наукового товариства гастроентерологів, науково-практичній конференції «Дні гастроентерології в Києві», 22-nd United European Gastroenterology WeekVienna, 41 Науковій сесії ЦНДІГ Москва.

Оцінка змісту дисертації

Дисертація написана українською мовою на 139 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації. Робота ілюстрована 37 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел містить 276 праць, з них 80 кирилицею та 196 латиницею.

У вступі висвітлено дані про сучасний стан проблеми, що вивчалась. Наведені дані літератури дозволили сформулювати мету та конкретні завдання для її досягнення, описано предмет, об'єкт та методи дослідження. Підкреслено наукову новизну, практичне

значення результатів, а також відомості про особистий внесок автора під час виконання роботи та дані про апробацію її основних положень.

Розділ огляду літератури містить 6 підрозділів, в яких ґрунтовно висвітлені сучасні наукові досягнення досліджуваної проблеми, сучасні погляди на розвиток НАСГ на тлі ЦД 2 типу, діагностику та принципи лікування поєднаної патології. Автор надає дані літератури про окремі ланки патогенезу, що притаманні даним захворюванням.

Особливу увагу автор приділяє аналізу сучасних поглядів на роль мітохондріальної дисфункції, яка може бути однією з важливих патогенетичних ланок захворювання.

Розділ «**Матеріали і методи дослідження**» містить 3 підрозділи, в яких дана повна клінічна характеристика обстежених хворих, ретельно описані застосовані сучасні методи дослідження, описані методи статистики.

III розділ «Результати власних досліджень» складається з 4 підрозділів. У першому автор, на основі вивчення рівня ІЛ-6 та ФНП- α , проаналізувала дані та прийшла до висновку, що у хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу має місце зростання прозапальних цитокінів. Достовірне збільшення цих показників мало місце при тривалості захворювання більше 5 років. Даними дослідженнями доведена провідна роль прозапальних цитокінів в патогенезі розвитку запальних змін в печінці у хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Другий підрозділ висвітлює стан системи перекисного окислення ліпідів залежно від тривалості захворювання і робить висновок, що зростання тривалості захворювання більше 5 років приводить до поглиблення ліпотоксичного стресу, особливо на тлі метаболічних порушень. Виразність запального процесу в печінці знаходиться в прямій залежності від вмісту оксиду азоту та малонового діальдегіду, що доводить роль перекисного окислення ліпідів в розвитку та прогресуванні НАСГ у хворих на ЦД 2 типу та підтверджується

сильними кореляційними взаємозв'язками між вивчаємими показниками. Активація перекисного окислення ліпідів призводить до пошкодження клітинних мембран та мембран мітохондрій, що поглиблює мітохондріальний дисбаланс у хворих на НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу.

Третій підрозділ присвячений вивченню карнітинового дисбалансу у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу на підставі визначення рівня L-карнітину сироватки крові. Автор дійшла висновку, що карнітиновий дефіцит достовірно зростав у хворих із тривалістю захворювання більше 10 років, що пояснюється прогресуванням захворювання. Наявні кореляційні залежності між L-карнітином та вмістом ліпопротеїдів свідчать про порушення обміну жирних кислот та розвиток мітохондріальної дисфункції на тлі карнітинової недостатності шляхом порушення транспорту вільних жирних кислот. Дисертантом встановлено, що ці зміни були більш виразними у хворих при поєднаному перебігу захворювання. Окрім того, рівні L-карнітину знаходились в прямій залежності від інтенсивності клітинного пошкодження, що підтверджується сильними кореляційними зв'язками між L-карнітином та цитолітичними ферментами печінки.

У четвертому підрозділі проведено вивчення рівня гомоцистеїну сироватки крові хворих в залежності від віку, гендерної приналежності та тривалості захворювання. Доведено, що рівні цитолітичних ферментів та прозапальних цитокінів знаходились в прямій залежності від рівня гомоцистеїну сироватки крові та достовірно підвищувались із зростанням ступеню ГГЦ. Автором зроблено висновки щодо ролі надлишкового рівня гомоцистеїну в індукції запального процесу в печінці та прогресування НАСГ, особливо на тлі ЦД 2 типу. Наявні залежності рівня показників перекисного окислення ліпідів від ступеню ГГЦ доводять участь гомоцистеїну у

розвитку окислювального стресу,

У розділі IV, аналізується ефективність комплексного комбінованого лікування при НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу. Призначенням препаратів L-карнітину, фолієвої кислоти та депротеїнізованого гемодеривату дисертант проводить корекцію виявлених порушень з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку захворювання. Запропонований спосіб дозволяє призначати адекватну терапію та підвищити ефективність комплексного лікування пацієнтів з НАСГ в поєднанні з ЦД 2 типу. Автором проведено повторне визначення досліджуваних показників після проведення лікування через 1 місяць. При встановленому діагнозі НАСГ у хворих на ЦД 2 типу комплексна терапія сприяє зменшенню клінічних симптомів через 4-5 діб. Комплексна терапія усувала карнітиновий дефіцит, гіпергомоцистеїнемію, призводила до зменшення інтенсивності процесів ПОЛ та зниження рівня прозапальних цитокінів.

Заключний розділ «Аналіз та обговорення результатів дослідження» підволяється підсумки проведеного дослідження. Висновки та практичні рекомендації логічно завершують результати роботи, та відповідають встановленим задачам і меті.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Принципових недоліків у дисертаційній роботі не визначено. Однак, треба зробити деякі зауваження, які не зменшують значення проведеного дослідження.

1. Огляд літератури можливо було зробити не таким детальним та об'ємним (36 стр.).

2. Дисертаційна робота перевантажена таблицями, а графіків могло бути більше.

3. В дисертації є окремі стилістичні та граматичні помилки.

Дані зауваження ні в якій мірі не впливають на важливість і позитивне значення дисертації.

В плані дискусії бажано отримати відповідь на такі запитання:

1.З чим пов'язані більш високі рівні гомоцистеїну у чоловіків та осіб старших 40 років?

2.Чим ви можете пояснити сильну кореляційну залежність між L-карнітином та показниками ліпідограми?

3.Чи вивчалися віддалені результати запропонованого Вами лікування, чи проводилося спостереження за цими хворими після виписки зі стаціонару? Якщо так, то - якими були результати?

Висновок.

Таким чином, дисертаційна робота Глуценко С.В. на тему «Оптимізація діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатита у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення маркерів мітохондріальної дисфункції» за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною та теоретичною значимістю основних положень, відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р., а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини №1

Національного медичного університету

ім. О. О. Богомольця МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



A handwritten signature in blue ink, likely belonging to the official reviewer, is written over the stamp area.

А.Е. Дорофєєв