

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора **ФЕДІВА Олександра Івановича**, завідувача кафедри внутрішньої медицини, на дисертаційну роботу **ГРИНЮК Ольги Євгенівни** на тему: «Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, шляхи корекції», представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.032, що утворена згідно з наказом в.о. ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету №29/Д від 10.05.2022 на підставі рішення Вченої ради БДМУ №9 від 28 квітня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на тлі ожиріння та цукрового діабету 2 типу досягла епідемічних масштабів в Україні та у всьому світі. НАЖХП притаманна розлога коморбідність. Зокрема, запальні захворювання бронхолегеневої системи можуть стати додатковим джерелом окиснювального стресу, здатним посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається виснаження чинників нормального антиоксидантного захисту мембран клітин, виникають некрози гепатоцитів та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто у пацієнтів із неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) формується неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – запальна, прогресуюча форма НАЖХП. Водночас, за наявності НАСГ суттєво знижується синтетична та детоксикаційна функції печінки, що поглиблює метаболічні зміни при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). Отже, у той час як у пацієнтів з ХОЗЛ супутні серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2 типу широко описані у джерелах літератури, наразі зростає інтерес

до вивчення механізмів та закономірностей пошкодження печінки у пацієнтів із ХОЗЛ.

Щодо взаємозв'язку ХОЗЛ та НАСГ, то у низці досліджень ступінь важкості ХОЗЛ визначають як незалежний предиктор стеатозу печінки разом з іншими параметрами, такими як ожиріння та ІР, де ступінь стеатозу в прямій взаємозалежності корелює з підвищеним вмістом у крові прозапальних цитокінів, що підтверджує припущення наявності спільних патофізіологічних механізмів між НАСГ та ХОЗЛ.

На даний час не розроблено чітких схем ведення пацієнтів з НАСГ та коморбідністю, терапія спрямована на зменшення факторів ризику та припинення прогресування патології печінки, а також попередження фіброзоутворення. На противагу, чіткі протоколи діагностики та лікування ХОЗЛ існують, але зовсім немає даних про шляхи корекції коморбідності цих патологій.

Отже, неухильне зростання частоти випадків коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння у осіб працездатного віку в Україні та у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів взаємообтяження та пошуку нових чинників патогенезу прогресування даної коморбідної патології з метою вдосконалити методи діагностики та знайти терапевтичний підхід.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертантка поставила перед собою чітку наукову мету та сім завдань для її досягнення, котрі направлені на встановлення особливостей коморбідного перебігу та патогенетичного взаємозв'язку НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ. Завдання сформульовані чітко, зрозуміло та логічно впливають з мети дослідження. У роботі використані сучасні інформативні методи дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи,

результати яких обраховані із застосуванням сучасних аналітичних методів параметричної та непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та наочно демонструє необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно із залученням достатньої кількості джерел літератури для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації ґрунтуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

За матеріалами дисертаційого дослідження опубліковано 48 наукових праць, в яких повністю викладено основні наукові положення і прикладні результати роботи, у тому числі 12 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та 1 у закордонному фаховому виданні держави – члена Європейського Союзу (Чехія), решта – 9 – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України; 1 колективна монографія, 29 тез, опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, конгресів в Україні та за кордоном; отримано 2 патенти України на корисну модель та 4 рацпропозиції.

НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Висока інформативність та новизна одержаних результатів в роботі ГРИНЮК Ольги Євгенівни є безсумнівною і ґрунтується на об'єктивізації особливостей перебігу та умов прогресування НАСГ у хворих на ожиріння за коморбідного перебігу з ХОЗЛ на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту, патогістологічних та гістохімічних особливостей змін тканин печінки та легень, метаболічних

порушень (ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність та їх регуляція), інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, ендогенної інтоксикації, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзувальних процесів у печінці та їх регуляції гідрогену сульфідом, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень, на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою антралю та полікозанолу.

Наукові положення, висновки, які сформульовані в дисертації достатньо повно відображені в опублікованих роботах. Матеріали дисертаційної роботи пройшли апробацію на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, з'їздах, конгресах, симпозіумах.

НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Висновки і наукові положення, що вказані у даній дисертаційній роботі, цілком відповідають поставленій меті роботи та сформульованим завданням.

При опрацюванні літератури використано достатню кількість джерел літератури (всього 444, у тому числі 311 закордонних), що дозволило провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час (переважна більшість проаналізованих публікацій за останні 5 років) та встановити остаточно не визначені та суперечливі питання.

Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані, рандомізовані у цілому, за допомогою сучасних методів дослідження (клінічні, біохімічні, інструментальні, патогістологічні, гістохімічні, морфометричні, імуноферментні (лептин, адипонектин, цитокератин-18, гідроген сульфід)). Обстежено 160 хворих, що є повністю адекватним для отримання вірогідних

результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими.

Дисертанткою було проведено глибокий аналіз результатів дослідження, включаючи детальну статистичну обробку одержаних результатів, для якої застосовані сучасні методи варіаційної статистики, ліцензовані комп'ютерні програми. Тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належною мірою обґрунтовані і достовірні.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Авторкою було використано комплексний підхід до розв'язання наукової проблеми та поставлених завдань, що дозволило це зробити на високому науковому рівні. Дисертанткою самостійно проаналізована наукова література і сформульована ідея, визначена тема, складені план і робоча програма дослідження, відібраний матеріал для дослідження, виконані біохімічні, інструментальні, імуноферментні, бібліосемантичні, статистичні методи дослідження. Гістопатологічні та гістохімічні дослідження проведені спільно із завідувачем кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету - д. мед. н., проф. ДАВИДЕНКОМ Ігорем Святославовичем за безпосередньої участі автора.

Особисто написані і проілюстровані всі розділи дисертації, проведена статистична обробка та аналіз одержаних результатів. Інтерпретація результатів, основні наукові положення і висновки також належать автору. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, реалізовані ідеї здобувача.

Вищевказані дані підтверджують високе оволодіння методологією наукової діяльності, що доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи Гринюк О.Є. полягає в тому, що вона є співвиконавцем фрагментів обох НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (2014-2018 рр) (№ державної реєстрації: 0114U002475) та «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.).

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу НАСГ, ожиріння розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з ХОЗЛ.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ, ожирінням та ХОЗЛ дослідження розгорнутої ліпидограми, вмісту в крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням НОМА IR, вмісту в крові гідрогену сульфідну, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, монооксиду нітрогену, цитокератину-18, колагену IV типу та параметрів системного протеолізу. Також удосконалено метод корекції коморбідної патології. До базисного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ рекомендовано додавання препаратів антраю (200 мг 3 рази на день) у комбінації з полікозанолом (20 мг на добу), оскільки це дозволить вплинути на більшість патогенетичних ланок механізмів взаємообтяження даної поєднаної патології: усуває клінічні та біохімічні синдроми, знижує ступінь стеатозу печінки, жорсткості паренхіми печінки, знижує ступінь IR, оксидативного та нітритивного стресу, гіпер- та

дисліпідемії, підсилює активність системи антиоксидантного захисту, сприяє гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок зниження вмісту в крові цитокератину-18, С-реактивного протеїну, відновлення пулу H₂S, а також знижує ступінь бронхообструктивного синдрому.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Результати проведеного дослідження значно розширюють та поглиблюють знання щодо особливостей перебігу НАСГ при поєднанні з ХОЗЛ, комплексної діагностики НАСГ у хворих з супутнім бронхообструктивним синдромом та ожирінням.

Персоніфікований підхід в лікуванні НАСГ з урахуванням всіх обтяжуючих факторів є шляхом до покращення стану пацієнта та його якості життя. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані як в навчальному процесі, так і в практичній діяльності лікарів при визначенні тактики ведення хворих на НАСГ, адже мають значне теоретичне та практичне значення

Отримані дані вже впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів та навчальний процес кафедр медичних закладів вищої освіти, отримано 2 патенти України на корисну модель та 4 раціоналізаторських пропозиції.

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами перевірки дисертаційної роботи програмою «Antiplagiarism» встановлено, що текст є оригінальним, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикавання, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

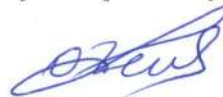
Дисертаційна робота Гринюк Ольги Євгенівни на тему: «Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, шляхи корекції» є завершеною самостійною науковою працею. За актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Олександр ФЕДІВ

Підпис	<i>Федіва О</i>
	<i>09.06.2022</i>
	засвідчую:
	Начальник відділу кадрів
	Буковинського державного медичного університету



Людмила Леонівна