

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Видиборця Станіслава Володимировича про дисертацію Антофійчук Тетяни Миколаївни на тему *«Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, диференційоване лікування»*, подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (14.01.02 – Внутрішні хвороби), 22 – Охорона здоров'я.

Актуальність. Характерною особливістю сучасного популяційного здоров'я можна вважати погіршення стану печінки – найбільшого за метаболізмом органу людини, який здійснює тисячі ферментних реакцій. Актуальність проблеми зростає ще й тому, що стан печінки часто зумовлює ефективність лікування усіх інших хвороб, що підтверджується низкою сучасних досліджень. Поширеність коморбідності стеатогепатиту алкогольної (АСГ) та неалкогольної етіології (НАСГ) із анемічними станами (АС) та потреби в їх диференційованій корекції визначається істотною частотою розвитку АСГ та НАСГ у світі та Україні та наявністю синдрому взаємообтяження даної патології.

Анемії сприяють прогресуванню стеатогепатиту різної етіології до цирозу печінки (ЦП), при якому АС найчастіше є проявом гіперспленізму з підвищеним руйнуванням еритроцитів у селезінці. Анемія при алкогольному ЦП може бути наслідком дисбіозу товстої кишки, мальдігестії, мальабсорбції, дефіциту вітаміну В12 та інших важливих нутрієнтів, які беруть участь у кровотворенні, особливо за умов недостатності зовнішньої секреторної функції підшлункової залози при коморбідному алкогольному панкреатиті, недостатності споживання заліза та фолієвої кислоти з їжею, наявності глистних інвазій, а також контамінації *Helicobacter pylori*, який здатен викликати атрофічний гастрит, дефіцит синтезу фактора Кастла тощо. У патогенезі алкогольного ЦП та АСГ присутнє безпосереднє токсичне ураження

кісткового мозку етанолом та продуктами його метаболізму. Однак, робіт, що присвячені результатам комплексного дослідження причин, структури АС на фоні стеатогепатиту різної етіології, досить обмежена кількість.

У той же час, однією з причин прогресування фіброзу печінки є гемохроматоз та вторинний синдром перевантаження залізом (СПЗ). Відомо, що залізо є потужним індуктором оксидативного стресу, масивного цитолізу і фіброзування печінки. Синдром перенавантаження залізом не є генетично зумовленим захворюванням. Він характеризується підвищенням вмісту у крові заліза, однак який не досягає показника 50 мкмоль/л. Поєднання таких патологічних станів, як СПЗ (підтверджується високим вмістом феритину крові) та НАСГ або алкогольного стеатогепатиту призводить до активного прогресування пошкодження гепатоцитів, інтенсивного цитолізу, фіброзу печінки, швидко трансформується в цироз печінки.

Проблема пошуку ефективних методів корекції гіперферитинемії актуальна вже тривалий час. Дослідження, виконані за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування плазмаферезу (plasma exchange) у комплексному лікуванні гіперферитинемії, що може супроводжувати різноманітні патологічні стани (аутоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо). Ряд авторів вказують на позитивний вплив гемодіалізу при корекції гіперферитинемії.

Таким чином, актуальність дослідження зумовлена високим поширенням хвороб печінки, за умов коморбідності із анемічними станами та синдромом перевантаження печінки, вчасній діагностиці та пошуку ефективних методів корекції поєднаних патологій.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ) на тему: «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (2014-2018 рр.) (№ державної реєстрації:

0114U002475), а також НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.), що наразі виконується. Антофійчук Т.М. є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації. Дизайн дослідження вибрано вдало. Він досить чітко окреслює коло поставлених завдань. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів та для побудови математичних моделей. Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані, у цілому, за допомогою сучасних методів дослідження (бібліо-семантичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, патогістологічні, гістохімічні, морфометричні, статистичні). Обстежено 125 хворих, їх кількість є повністю адекватною для отримання вірогідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. У цілому, робота є комплексним дослідженням, в якому на підставі визначення клініко-патогенетичних особливостей коморбідних захворювань виділено фактори з найбільшою патогенетичною значимістю, розроблені та апробовані нові заходи, спрямовані на оптимізацію лікування основного та коморбідного захворювань.

Основні наукові положення, сформульовані автором у дисертації, повністю відповідають меті та завданням дослідження.

У дисертації використані адекватні методи математичної обробки одержаних результатів.

Дисертаційна робота характеризується послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані. Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації повністю ґрунтуються на одержаних результатах, логічно пов'язані із сутністю роботи, підтверджені результатами статистичної обробки та аргументовані.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи були широко представлені на вітчизняних та закордонних медичних форумах, здійснено впровадження одержаних результатів у практику вітчизняних закладів охорони здоров'я.

Наукова новизна дисертаційної роботи Антофійчук Т.М. полягає у тому, що наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, регуляції еритропоезу, метаболічних розладів, оксидативного стресу, ендотоксемії, фіброзування печінки у взаємозв'язку з показниками ферокінетики при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитах за коморбідності з анемічними станами та синдромом перевантаження залізом.

Вперше отримані наукові дані про поширеність коморбідності з анемічними станами (за даними ретроспективного аналізу та проспективного дослідження) у хворих на АСГ, стеатогепатит ЗЕ та НАСГ. Вперше уточнена структура анемічних станів залежно від етіології стеатогепатиту.

Вперше досліджено, що для хворих НАСГ на фоні ожиріння I-II ступеня із АС характерне зростання рівня інсулінемії та ступеня ІР, а у хворих на АСГ та СГ ЗЕ формується інсулінова недостатність (зниження вмісту інсуліну в крові, яка поглиблюється за умов приєднання АС).

Практичне значення одержаних результатів. У дисертаційній роботі міститься теоретичне узагальнення й нове практичне вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини, шляхом розширення діагностичних маркерів підтвердження стеатозу та доповнення комплексної терапії в залежності від АС чи синдрому перенавантаження залізом. Робота клінічно орієнтована. Наукова новизна роботи підтверджена 2 деклараційними патентами України на корисну модель.

Враховуючи вищенаведене, висновки, практичні рекомендації та наукові положення дисертаційної роботи Т.М. Антофійчук володіють науковою новизною, мають практичне значення для національної охорони здоров'я, є в достатній мірі вірогідними.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 32 наукові праці, з них 10 статей (зокрема, 2 – у закордонних фахових періодичних виданнях держави-члена Європейського Союзу (Польща), та 1 у співавторстві у журналі з індексацією Scopus), 2 патенти України на корисну модель, 18 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій та форумів в Україні та закордоном (Болгарія, Польща, Австрія, Німеччина). Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертації є традиційною. Робота викладена на 271 сторінці комп'ютерного машинопису, ілюстрована 42 рисунками та 52 таблицями. Наведені рисунки та таблиці інформативні, оформлені згідно з існуючими вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння фактичного матеріалу. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу з матеріалами та методами дослідження, 5 розділів власних досліджень з викладом одержаних результатів, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури (252 джерел), серед якого переважають найменування латиницею (148 джерел).

Анотації оформлено згідно з вимогами, вони містять стислу інформацію про основні положення дисертаційної роботи.

Порушень академічної доброчесності немає.

У вступі до дисертації викладена актуальність теми та підкреслено важливість вивчення патогенетичних механізмів взаємообтяження стеатогепатитів різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, клінічних особливостей їх перебігу, обґрунтована доцільність оптимізації лікування хворих. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Методично правильно визначений об'єкт і предмет досліджень. У вступі викладена наукова новизна дисертаційної

роботи, її практичне значення, підкреслено особистий внесок здобувача в отриманні результатів та в опублікованих наукових статтях.

Розділ *огляду літератури* лаконічний, містить чотири підрозділи, у яких, згідно з поставленими метою і завданнями дисертації, висвітлені основні наукові досягнення з досліджуваної проблеми. Особливе місце в огляді літератури займають дані, що характеризують відомі метаболічні порушення відповідно до патогенезу зазначених патологій, передумови та критерії їх прогресування за коморбідних станів. Наприкінці розділу зроблено коротке узагальнення, що дозволяє краще зрозуміти нез'ясовані і маловивчені аспекти цієї проблеми та необхідність проведення даного дослідження. Огляд написаний літературною українською мовою, легко читається і сприймається.

У *другому розділі* описані методи і об'єкт дослідження. Розділ присвячений характеристиці підгруп хворих, на основі чого доводиться їх репрезентативність, результати проведеного аналізу стану хворих в основній та групі контролю. Проведено ретроспективний аналіз 378 медичних карт стаціонарних хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної етіології та відкрите проспективне дослідження із обстеженням 125 хворих на стеатогепатит, у т.ч. 60 - на НАСГ на фоні ожиріння I-II ступеня та 65 хворих на СГ алкогольної та ЗЕ (25 хворих СГ змішаної, в т.ч. алкогольної) та 40 хворих на АСГ), 25 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Така кількість забезпечує достовірність отриманих результатів та, водночас, вказує на правильні методичні підходи при виконанні дослідження. У даному розділі досить детально описані методики, що використовувалися здобувачем.

У розділі *огляд літератури* дисертантка висвітила сучасний стан проблеми (етіологічні, епідеміологічні, соціальні аспекти) коморбідного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, розібрала особливості клініки, діагностики, патоморфологічних змін печінки та показників червоної крові у пацієнтів з стеатогепатитом різної етіології та анемією/синдромом перевантаження залізом, а також дослідила спільні ланки патогенезу та сучасні підходи до

вибору медикаментозних та немедикаментозних методів лікування стеатогепатиту різної етіології. На основі аналізу стану вивчення проблеми встановлено недостатньо розкриті аспекти, що дозволило сформулювати мету та завдання дослідження. Розділ написаний логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про ерудицію та наукову зрілість дисертантки.

У другому розділі представлено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, загальну клінічну характеристику обстежених хворих, детально описано інструментальні та лабораторні методи обстеження, які використовувались для відбору та подальшого спостереження за хворими. У цьому ж розділі описано статистичні методи обробки результатів дослідження. Звертає на себе увагу різнобічна статистична обробка отриманих результатів, виконана за спеціальними комп'ютерними програмами за допомогою сучасних методів варіаційної статистики.

У третьому розділі автор описує клінічні особливості стеатогепатитів різної етіології з анемічними станами. У результаті проведених досліджень автор встановила істотно вищий ступінь метаболічних порушень, активації оксидативного стресу, значного ступеня ендотоксикозу, системного запалення на тлі глибшого дисбалансу природної системи антиоксидантного захисту та детоксикації у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом та стеатогепатит змішаної етіології з анемією, за ізолюваного стеатогепатиту.

У четвертому розділі Тетяна Миколаївна аналізує особливості гомеостазу заліза у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології та його взаємозв'язок з інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів. Описує клінічні особливості перебігу та інтенсивність фіброзування печінки у пацієнтів з стеатогепатитом за синтропії з синдромом перенавантаження залізом.

П'ятий розділ присвячений вивченню окремих гістопатологічних та гістохімічних змін печінки та кісткового мозку при стеатогепатиті різної етіології за умов наявної анемії та синдрому перевантаження залізом. Встановлено, анемія впливає на характер розростання сполучної тканини при

НАСГ та АСГ, а у хворих на алкогольний стеатогепатит має місце вірогідний синдром перевантаження залізом із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах.

Шостий розділ складається з 2-х частин. Дисертант описала, що застосування гепадифу в комплексній терапії АСГ, НАСГ, СГ ЗЕ сприяло усуненню або істотному зниженню інтенсивності основних клінічних та біохімічних синдромів. Було встановлено істотно вищу ефективність лікування з додаванням Гепадифу щодо усунення анемічного синдрому та корекції показників регуляції еритропоезу, ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії та регуляції обміну глюкози, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів.

У *сьомому розділі* Тетяна Миколаївна обґрунтовує доцільність включення до лікувальної програми стеатогепатиту різної етіології за коморбідності з ожирінням та синдромом перевантаження залізом 8 сеансів дискретного плазмаферезу, оскільки це сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові білірубіну, сечової кислоти, заліза, феритину, трансферину, НТЗ, відбувалась нормалізація показників ліпідограми та вуглеводного обміну. Сеанси ПФ сприяли зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ, а також відновленню вмісту в крові ГВ, зниженню інтенсивності фіброзування печінки.

Розділ *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* дисертантка послідовно і логічно підводить підсумок одержаних важливих за змістом результатів, направлених на встановлення концепції патогенезу взаємообтяження перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перевантаження залізом, ефективності корекції базисної терапії із додатковим призначенням Гепадифу для корекції анемічних станів та застосуванням дискретного плазмаферезу для лікування синдрому перенавантаження залізом. Також Тетяна Миколаївна докладно і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення дисертації.

Робота вдало завершується *висновками і практичними рекомендаціями*, які у стислій інформативній формі відображають основні наукові положення та одержані результати проведених досліджень. Відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів проведеної роботи.

Результати дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки доступні до використання у широкій терапевтичних, гастроентерологічних та гематологічних відділень лікарень міського та обласного підпорядкування.

Зауваження:

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації нема. До недоліків роботи можна віднести нечисленні орфографічні помилки та стилістичні описки, що не впливають на значущість роботи, не понижують її позитивної оцінки в цілому, а також розроблених Т.М. Антофійчук основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. Загалом робота справляє враження ґрунтовно продуманої за своїм дизайном, вдало підібраними методиками дослідження, змістовної за викладом одержаних результатів, застосуванням адекватних поставленим завданням статистичних методів, вагомістю зроблених висновків і є свідченням зрілості виконавця як перспективного клініциста і науковця.

Для продовження наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні **запитання:**

1. Сформулюйте концепцію патогенезу прогресування стеатогепатиту різної етіології за наявності анемічних станів та синдрому перенавантаження залізом викладену у вашій дисертації.

2. Що являє собою цитокератин-18, який Ви вивчали у своїй роботі, яке він має значення у клінічній практиці? Для чого Ви його визначали?

3. Що таке синдром Ціве і у кого він спостерігався?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії». Дисертаційна робота Антофійчук Тетяни Миколаївни є самостійною, завершеною науковою працею, в якій одержані нові, науково

обґрунтовані результати. За своєю актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Антофійчук Тетяни Миколаївни «Особливості клінічного перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом, диференційоване лікування» повністю відповідає п.10 «Вимог до рівня наукової кваліфікаційної роботи» «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України за №167 від 06.03.2019 року, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізацією 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри гематології і
трансфузіології

НУОЗ України імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор

Станіслав ВИДИБОРЕЦЬ

