

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Журавльової Лариси Володимирівни про дисертацію Антофійчук Тетяни Миколаївни та 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. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині є найпоширенішою нозологією серед гепатологічних захворювань, яка діагностується у 20% – 30% дорослого населення Західної Європи та Північної Америки та у 5% – 18% жителів Азії. Зазначене пов'язане серед іншого зі збільшенням кількості людей із ожирінням, зростанням захворюваності на цукровий діабет 2 типу та метаболічний синдром.

Ще у 2011 Mary Rinella et al прогнозували, що НАЖХП стане провідною причиною трансплантації печінки у США протягом найближчих 20 років, перевищивши у цьому ХГ, асоційований з вірусом гепатиту С. У підтвердження цього прогнозу у 2017 році наукова група за керівництвом Zoboir Younussi розрахувала, що неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є найбільш інтенсивно зростаючою причиною гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) серед пацієнтів, котрі були зареєстровані у листку очікування до трансплантації печінки, зокрема за період 2002-2016 років їхня кількість збільшилась більше ніж у 11 разів.

Актуальність проблеми коморбідності алкогольного стеатогепатиту (АСГ) та 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. АС при АСГ та НАСГ не однорідні за структурою, причинами виникнення і тому менеджмент таких пацієнтів вимагає диференційованого підходу.

Враховуючи часту синтропію НАСГ із ожирінням та цукровим діабетом 2 типу, які є чинниками ризику формування синдрому перевантаження залізом (СПЗ), дана проблема також викликає істотний інтерес у науковців. Вторинний СПЗ, який виникає на тлі НАЖХП, спостерігають у кожного третього-четвертого пацієнта (у 20–30% випадків) в європейській популяції. Отримані нещодавно дані свідчать, що концентрація лабільного заліза є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин. Отже, провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований оксидативний стрес (ОС), який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ. Рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів с АСГ та НАСГ дозволяє попередити прогресування до ЦП і значно зменшити ризик ГЦК.

Враховуючи відсутність чітких рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на АСГ та НАСГ із АС та СПЗ, важливим є пошук нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок коморбідних захворювань. Робіт, які б демонстрували результати застосування Гепадифу та дискретного плазмафарезу у лікуванні хворих на жирову хворобу печінки алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з анемічними станами та синдромом перевантаження залізом у літературі немає.

Тому встановлення чинників ризику, дослідження спільних ланок патогенезу, клініки, проведення диференційної діагностики стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом є на сьогоднішній день досить актуальним. Аналіз коморбідності таких патологій повинен допомогти сформуванню основних напрямків зусиль щодо вдосконалення діагностичних, лікувально-профілактичних заходів, що сприятимуть збільшенню тривалості життя в нашій країні. Виходячи із вище вказаного, актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву, оскільки вона є важливою, перспективною та соціально значимою.

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. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації забезпечується репрезентативним обсягом обстеження (125 осіб, у тому числі 60 хворих з НАСГ та 65 пацієнтів з стеатогепатитом змішаної етіології, які обстежені у динаміці). Завдяки цьому було об'єктивно продемонстровано динаміку досліджуваних показників та ефективність запропонованого способу лікування.

До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури – 252 джерела переважно іноземних авторів (148), що дало підстави глибоко вивчити тему дисертації, деталізовано написати розділ «Огляд літератури». Автором використані сучасні високоінформативні методи досліджень: бібліо-семантичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, патогістологічні, гістохімічні, морфометричні, статистичні. Особливої уваги заслуговують обрані, відповідно до мети та поставлених завдань дослідження, сучасні засоби та високоінформативні методи дослідження, що дозволяє скласти повне уявлення про можливі механізми взаємообтяження розвитку та перебігу коморбідних патологій. В основі аналізу результатів дослідження лежить ретельне статистичне опрацювання даних за допомогою різних статистичних методів та програм. Використані методики є раціональними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. Що дозволило автору отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих висновків. Аналіз

отриманих дисертантом фактів ґрунтується на ретельному статистичному опрацюванні даних, включаючи багаторівневу статистичну обробку одержаних результатів. Статистичні методи, використані у дослідженні, адекватні меті та задачам дисертаційної роботи. У цілому методологічний підхід та дизайн дослідження є коректними, що дозволило автору сформулювати висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, достатньо аргументовані і доведені. Тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належною мірою обґрунтовані і достовірні.

Наукова новизна роботи. Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу алкогольного та метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, морфо-функціональних змін печінки та кісткового мозку, гомеостазу заліза, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей фіброзування печінки встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з анемічними станами та синдромом перевантаження залізом, на основі чого розроблено новий спосіб лікування пацієнтів з даною поєднаною патологією.

Вперше встановлено, що перебіг АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ супроводжується маніфестним СПЗ, який максимально виражений при АСГ, перебігає з істотною гіперсидеремією, гіперферитинемією, гіпертрансферинемією та істотним зростанням відсотка НТЗ, що зумовило вищу активність цитолітичного синдрому та мезенхімального запалення у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження СГ із СПЗ, яка полягає в підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, інтенсивності апоптозу гепатоцитів, достовірно вищій активації оксидативного стресу, ендотоксикозу, гіперурикемії на тлі недостатності компонентів системи антиоксидантного захисту (глутатіону),

поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та інтенсивності фіброзування печінки у порівнянні з перебігом без СПЗ.

Основні наукові положення, висновки та одержані результати дисертаційної роботи Т.М. Антофійчук суттєво збагачують рівень знань патогенетичних механізмів взаємообтяження перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом та ефективного, патогенетично обґрунтованого лікування, що підвищує науково-практичне значення одержаних і наведених у дисертації основних наукових положень і висновків.

Практичне значення одержаних результатів. Робота клінічно орієнтована. Поглиблено розуміння концепції взаємообтяження стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом. У комплексній терапії АСГ, СГ ЗЕ та НАСГ із СПЗ доведено ефективність застосування 8 сеансів дискретного плазмаферезу, яке сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові сечової кислоти, заліза, феритину, трансферину, НТЗ, проатерогенних ліпопротеїнів, індексу атерогенності, нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну, сприяв 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 з вірогідним зниженням анаболізму колагену, гексозамінів, деградації фукози ПМК. Доведено ефективність Гепадифу, який сприяв усуненню або істотному зниженню інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів, що перевищувало за ефективністю традиційну терапію, усунення анемічного синдрому та корекції показників регуляції еритропоезу, ліпідного дистрес-синдрому, рівня глікемії, інсулінемії, ІР, оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів. Наукова новизна роботи підтверджена 2 деклараційними патентами України на корисну модель.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 32 наукові праці, з них 10 статей (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. 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 латинцею (148 джерел).

За структурою дисертаційна робота Антофійчук Т.М. відповідає існуючим вимогам МОН України. Назва дисертації відповідає її суті. Анотація написана згідно з вимогами, містить інформацію про основні положення дисертаційної роботи. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал, а також прикріплені публікації результатів розділу.

У вступі Тетяна Миколаївна наводить аргументи щодо актуальності обраної теми дисертації, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи та вказує апробацію результатів дослідження й інформацію про її об'єм та зміст.

У розділі «Сучасні відомості про стан системи еритропоезу та синдром перенавантаження залізом залежно від етіології стетогепатиту (огляд літератури)» проведено детальний аналіз сучасного стану проблеми, уявлення про епідеміологію, особливості клінічного перебігу, проблеми вибору тактики лікування хворих із коморбідним перебігом стетогепатиту різної етіології з анемією та синдромом перенавантаження залізом з відображенням не вивчених питань і обґрунтовано необхідність подальших досліджень у цьому напрямку. Дисертантка достатньо глибоко проаналізувала дані літератури, продемонструвала свою наукову ерудицію і вміння критично оцінити суперечливі факти. Таким чином, аналіз представленого розділу написаний грамотно та свідчить про високе вміння аналізувати наукові дані, більшість з яких роботи іноземних авторів.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» наведено використані у роботі методики та діагностичні процедури, як загальноприйняті, так і сучасні лабораторні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, що дозволило заглибитися у патогенез взаємообтяження вибраних патологій. Цей розділ складається із 2-х підрозділів. У першому описано клінічну характеристику хворих, дизайн дослідження та особливості схем лікування, а другий присвячений опису використаних методів дослідження (клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних). Окрему увагу слід звернути на комплексний підхід до обстеження хворих, а також методологічно коректний підхід до статистичної обробки матеріалу та аналізу отриманих результатів, що дозволило автору провести обстеження відповідно до дизайну дослідження та отримати статистично значущі дані.

Третій розділ «Особливості коморбідного перебігу алкогольного стеатогепатиту та неалкогольного, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту за коморбідності з анемічними станами» містить результати проведеного дисертанткою вивчення структури анемічних станів, коморбідних алкогольному та неалкогольному стеатогепатитам, клінічних особливостей перебігу зазначених патологій. Вивчено метаболічні передумови формування та прогресування стеатогепатиту алкогольної, змішаної, неалкогольної етіології та коморбідних анемічних станів, досліджена роль інтенсивності оксидативного стресу та ендотоксикозу в формуванні та прогресуванні стеатогепатиту різної етіології з коморбідними анемічними станами. Проведено порівняння отриманих результатів дослідження хворих на неалкогольний стетогепатит та стеатогепатит змішаної (в т.ч. алкогольної) етіології з коморбідними анемічними станами, за ізолюваного стетогепатиту та у практично здорових осіб.

У *четвертому розділі, «Клінічні особливості та патогенетичні передумови прогресування стеатогепатиту алкогольного, змішаного та неалкогольного генезу»*, який присвячений результатам досліджень, Тетяна Миколаївна наводить та аналізує клінічні особливості перебігу стеатогепатиту залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом. Автор порівнює отримані показники у хворих на ізолюваний стеатогепатит, у групі хворих з коморбідним перебігом стетатогепатиту та синдрому перенавантаження залізом із результатами у практично здорових осіб і між собою. Грамотно проаналізовано особливості гомеостазу, інтенсивність фіброзування паренхіми печінки заліза та його взаємозв'язок з інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології.

П'ятий розділ присвячений гістопатологічним та гістохімічним особливостям тканини печінки та кісткового мозку при неалкогольному та алкогольному стеатогепатитам залежно від наявності супутньої анемії та синдрому перевантаження залізом. Встановлено, що патоморфологічно за

коморбідності жирової хвороби печінки з анемією як при НАСГ, так і при АСГ формується значно вищий відсоток гепатоцитів, уражених оборотним набуханням, що свідчить про онкоз гепатоцитів. Анемія впливає на характер розростання сполучної тканини при НАСГ та АСГ, а інтенсивність регенераторних процесів у печінці найбільше виражені при СГ із анемією, а максимально – при АСГ. Спираючись на аналіз літератури, автор коректно трактує отримані дані.

Шостий розділ «Обґрунтування диференційованого лікування хворих на стеатогепатит залежно від його етіології, наявності коморбідних анемічних станів та синдрому перевантаження залізом» складається з 2-х частин. Перша частина розділу присвячена оптимізація лікування хворих на алкогольний стеатогепатит із урахуванням коморбідних анемічних станів та контамінації *H.pylori*. Друга частина розділу містить інформацію про ефективність застосування комплексної терапії з додаванням Гепадифу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із анемічними станами.

У сьомому розділі *«Ефективність застосування плазмаферезу у хворих на неалкогольний та алкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом»* автор обґрунтовує доцільності застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом хворих на неалкогольний стеатогепатит. Тетяна Миеолаївна описала ефективність застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на стеатогепатит алкогольної та змішаної етіології із синдромом перевантаження залізом

Розділ *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* лаконічно підсумовує та узагальнює, аналізуючи одержані дані, концепцію патогенезу взаємообтяження перебігу стеатогепатиту різної етіології з анемією та синдром пеенавантаження залізом із залученням порівняльного аналізу отриманих даних з результатами, які висвітлені у вітчизняній та зарубіжній літературі. Наведена автором схема відображає концепцію взаємообтяження даних патологій, підкреслює основні патогенетичні ланки. Автор обґрунтовує

доцільність застосування дискретного плазмафарещу у комплексному лікуванні хворих на стеатогепатит різної етіології. Також Тетяна Миколаївна докладно і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення дисертації.

Усі *висновки* зрозумілі, викладені чітко та відображають основні положення дисертаційної роботи, що виносяться на захист. Відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів проведеної роботи.

Результати дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки доступні до використання у широкій практиці центрів первинної медико-санітарної допомоги, терапевтичних, гастроентерологічних та гематологічних відділень лікарень.

Зауваження:

У процесі рецензування дисертації принципових зауважень не виникло. У роботі наявні окремі стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою. Дані зауваження не носять принципового характеру та не позначаються на високій оцінці проведеного дисертаційного дослідження Антофійчук Т.М.

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

1. Яка природа запалення при жировій хворобі печінки?
2. Які основні чинники розвитку НАСГ у хворих з нормальною масою тіла?
3. Скажіть, будь ласка, які тести слід використовувати для визначення інсулінорезистентності?

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 внутрішньої медицини №3 та ендокринології

Харківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Л.В. Журавльова

Підпис професора Журавльової Л.В. засвідчую

