

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, професора **Присяжнюка Василя Петровича**, доктора медичних наук, професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету,

на дисертаційну роботу здобувача кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ

Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему: *«Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування»*,

представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.066, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету № 63/Д від 11.08.2023 р.

на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21 червня 2023 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»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Дисертаційне дослідження Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» присвячене вирішенню актуального завдання внутрішньої медицини, оскільки стосується дуже поширених захворювань, які спричиняють значний медичний, соціальний, економічний тягар на систему охорони здоров'я та суспільство в цілому.

Як відомо, неалкогольна жирова хвороба печінки нині є найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки із невпинною динамікою щорічного приросту. Ознаки цього захворювання реєструють у близько третини дорослого населення країн Європи та Північної Америки, та у 7-15% жителів держав Азії. У 7-30% пацієнтів із НАЖХП захворювання

прогресує із розвитком стеатогепатиту, який в свою чергу у 4-14% випадків може розвиватися стеатогенний цироз печінки з подальшим розвитком гепатоцелюлярної карциноми у 0,2-0,5% пацієнтів.

Одним із чинників розвитку НАЖХП є надмірна маса тіла та ожиріння, за таких станів у 90% пацієнтів може розвиватися стеатоз печінки. Водночас, захворювання на цукровий діабет, інше соціально значуще захворювання, з стійкою тенденцією до зростання захворюваності також суттєво підвищує ризик розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Зокрема, за даними Міжнародної федерації діабету станом на 2021 у світі нараховувалось близько 537 мільйонів дорослого населення із цим захворюванням, з яких 61 мільйон – у Європі. Незважаючи на досить активне дослідження поєданого перебігу НАЖХП та цукрового діабету, залишаються недостатньо дослідженими особливості такого коморбідного перебігу у випадку ускладнень цукрового діабету, серед котрих і діабетична хвороба нирок.

Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) – тяжке ускладнення ЦД є однією з провідних причин термінальної ниркової недостатності в індустріально розвинених країнах. ДХН – це специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Актуальність дослідження коморбідного перебігу стеатогепатиту та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД типу 2 зумовлена спільністю патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань та синдромом взаємообтяження, що робить дослідження поєданого перебігу цих захворювань затребуваним як з наукової, так і практичної точки зору.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Коцюбійчук Зоряни Ярославівни є оригінальною науковою працею, яка виконана на належному науковому рівні та містить

низку науково обґрунтованих рекомендацій, що можуть бути впроваджені в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не тільки статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу виконаної роботи, є належно обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 25 наукових праць, із них 10 повноцінних статей, з яких 2 увійшли в наукометричні бази Scopus та Web of Science Core Collection. Також результати роботи обговорювались на наукових конференціях у наукових спільнотах України, Канади, США, Греції, Фінляндії, Ізраїлю.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукова новизна полягає в тому, що вперше, враховуючи дані дослідження функціонального стану печінки, глікемії, ліпідного спектру крові, цитокінового профілю, стану системи пероксидного окиснення ліпідів-антиоксидантного захисту, протеолізу, обміну сполучнотканинних компонентів, встановлено патогенетичні закономірності розвитку та прогресування НАСГ у хворих на ЦД2 за коморбідності з ДХН, на основі чого розроблено новий диференційований спосіб лікування пацієнтів з указаною поєднаною патологією. Проведено дослідження з визначення рівня

цитокератину-18 (ЦК-18) у плазмі хворих НАСГ та його асоціацію з порушенням вуглеводного, ліпідного обміну, інтенсивністю оксидативного стресу за коморбідності із ЦД2 та ДХН.

Вперше, на підставі клінічних, біохімічних, імунологічних досліджень вдосконалені патогенетичні підходи до комплексної терапії НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН. Доведено доцільність призначення кверцетину та біциклолу як цитопротекторних засобів, які сприяють покращенню клінічної симптоматики, знижують активність цитолітичного синдрому, холестазу, сприяють усуненню гіпер- та дисліпідемії, постпрандіальної гіперглікемії, проявляють антиоксидантні властивості, справляють мембраностабілізуювальні та антифібротичні ефекти.

Вперше встановлено, що перебіг НАСГ із ЦД2 характеризується зростанням активності синтезу колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок зниження активності колагенолізу із зростанням стадії ДХН. Вперше, при НАСГ із ЦД2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів позаклітинного матриксу печінки.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (160 осіб). Використані методики дослідження є такими, що дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному методичному

рівні, що дало можливість авторці отримати вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків.

Встановлені факти ілюстровані рисунками та таблицями зі статистично опрацьованими цифровими даними, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високий ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, формують уяву щодо особливостей коморбідності НАСГ, ЦД2 та ДХН. Це дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Авторка в дисертаційній роботі показала високий науковий і методологічний рівень виконання дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на проспективному обстеженні дисертанткою 115 хворих на НАСГ: з яких 25 хворих на НАСГ з ЦД2, 20 хворих на НАСГ із ожирінням I ст., 70 хворих на НАСГ з ЦД2 та ДХН I-IV стадії і 45 хворих на ЦД2 та ДХН I-IV стадії без НАСГ та 30 практично здорових осіб; із застосуванням широкого спектру досліджень, серед яких: маркери пошкодження та функціонального стану печінки, глікемічний профіль та ліпідний спектр крові, показники систем вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації, інтенсивності протеолізу, процесів жирової інфільтрації, запалення, фіброзування печінки, вміст ЦК-18, адипокіновий профіль, інтенсивність колагенолізу, функціональний стан нирок, функціональний стан ендотелію, фібринолітична активність плазми крові, інструментальні методи, у тому числі: ультрасонографія органів черевної порожнини із еластографією зсувної хвилі. Всі вище перелічені методи дослідження були обрані авторкою самостійно та опановані в процесі проведеної роботи. Для аналізу одержаних

результатів використані адекватні поставленим завданням методи статистичної обробки.

Зоряна Ярославівна Коцюбійчук в ході виконання дисертаційної роботи продемонструвала необхідні навички самостійного, вдумливого науковця.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що в роботі встановлені взаємозв'язки між морфо-функціональним станом печінки та нирок, метаболічною ланкою гомеостазу, інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів, ендогенною інтоксикацією та протеолізом, фіброзом, гомеостазом адипоцитокінів (адипонектину та лептину), ЦК-18, розширено уявлення про клінічні особливості перебігу, патогенетичні чинники взаємообтяження НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН. Проведений кореляційний аналіз між швидкістю клубочкової фільтрації та показниками ліпідного гомеостазу, глікемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, протеолізу, функціонального стану печінки у хворих на НАСГ із ЦД та діабетичної хворобою нирок виявив феномен взаємообтяження цих захворювань.

Доповнено алгоритм діагностики та розроблено рекомендації щодо ведення хворих на НАСГ із ЦД2 та ДХН: поряд із традиційними клінічно-біохімічними й інструментальними методами дослідження рекомендовано включити визначення показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолізу, визначення середньомолекулярних пептидів, вмісту в крові ЦК-18 як маркера апоптозу гепатоцитів, який дозволяє диференціювати стеатогепатит і стеатоз печінки.

Окремо, я хотів би зупинитися на запропонованій авторкою комплексній схемі лікування пацієнтів із НАСГ. Для корекції визначених змін Зоряною Ярославівною було обрано медикаменти з плейотропними властивостями спрямованими на основні патогенетичні ланки розвитку

стеатогепатиту та цукрового діабету – кверцетин та біциклол. Впродовж трьохмісячного періоду спостереження за пацієнтами дисертанткою виявлені особливості позитивного впливу кожного з них. Зокрема, додаткове до основної схеми їхнє призначення усувало ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, ліпідного дистрес-синдрому, знижувало ступінь інсулінорезистентності, оксидативного стресу, зменшувало активність реакцій протеолізу та ендотоксикозу, апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки, знижувало ступінь функціонального порушення нирок. Більше того, у пацієнтів з додатковим призначенням кверцетину найбільш ефективно знижувався рівень загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та підвищувався вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності з максимальним зниженням індексу атерогенності, відновлювалась активність антиоксидантних систем та функція ендотелію і тромбоцитарна ланка гемостазу. Водночас, комплексна терапія з біциклолом сприяла значимому зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у крові зі зниженням вмісту маркерів анаболізму колагену та підвищенню рівню його катаболізу, шляхом активації сумарної колагенолітичної активності плази крові, крім того така схема проявляла максимальну ефективність щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих зі НАСГ та ЦД ускладненим діабетичною хворобою нирок.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес медичних навчальних закладів, зокрема, на кафедрах внутрішньої медицини та клінічної фармакології. Запропоновані алгоритм діагностики та методи корекції коморбідної патології рекомендую застосовувати в лікувально-

профілактичних закладах у терапевтичних, гастроентерологічних, нефрологічних відділеннях, ендокринологічних диспансерах, що з успіхом впроваджено в 8-ми із них.

На основі проведеного ґрунтовного огляду літератури, результатів дослідження, їх узагальнення та висновків рекомендую написати україномовну монографію, яка б описала сучасний стан досліджень, методологічні підходи, варіанти терапевтичної корекції коморбідного перебігу НАСГ, ЦД2 та ДХН.

8. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі

У дисертаційній роботі та у наукових публікаціях із використанням результатів дослідження не виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Коцюбійчук Зоряни Ярославівни містить посилання на першоджерела цитованої інформації чи використаного фактажу, скриптів тощо. Виконано усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність. Надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 94,4 % за даними перевірки системою сервісу «Unicheck».

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Зоряни Ярославівни Коцюбійчук «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» 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:

професор закладу вищої освіти
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Василь ПРИСЯЖНЮК

Підпис *Л. Присяжнюк*
засвідчує
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Людмила Леонівна