

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Анохіної Галини Анатоліївни на дисертацію Молодцова Валерія Євгенійовича на тему: «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією», подану у спеціалізовану вчену раду Д 44.601.02 при Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

### **I. Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Залежність від вживання алкоголю є актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в провідних країнах світу. Щорічно від алкогольної залежності у світі помирає близько 2,5 млн людей. Більше ніж у 80-90% осіб, які вживають алкоголь, розвивається стеатоз печінки і тільки у 20-40% з них виникають алкогольний стеатогепатит, фіброз та цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома.

Артеріальна гіпертензія (АГ) теж відноситься до найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Підвищений рівень артеріального тиску відзначається у 30% дорослих людей. Вживання великої кількості алкоголю або абстинентний синдром часто супроводжується підвищенням артеріального тиску, яке може призвести до ураження органів-мішеней, що зумовлює високий рівень інвалідизації та смертності внаслідок широкого спектру ускладнень АГ, які часто бувають фатальними.

Отже, актуальність обраної теми не викликає сумнівів, оскільки необхідними є подальші дослідження особливостей патогенезу алкогольної хвороби печінки (АХП) за її поєднання з артеріальною гіпертензією з метою визначення тактики ведення хворих із зазначеною коморбідністю. Існуючі схеми лікування є недостатньо ефективними, тому потребують удосконалення. Перспективним у цьому плані є застосування статинів, які наділені багатьма плейотропними ефектами.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота В.Є. Молодцова є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 011211003546). Автор роботи був співвиконавцем планової НДР.

### **II. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.**

Сформовані В.Є. Молодцовим основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані проведеними клініко-лабораторними методами обстеження 41 хворого на АХП без артеріальної гіпертензії, 65 хворих на АХП з АГ, 10 хворих з АГ та 21 практично здорових осіб. Крім того, досліджено аутопсійний матеріал (118 випадків) печінки померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки». З метою проведення досліджень ефективності та порівняння запропонованих автором програм лікувальної тактики відповідно до принципів доказової медицини була проведена рандомізація груп хворих за віком, статтю, наявністю хронічного алкогольного гепатиту, алкогольного цирозу печінки та артеріальної гіпертензії.

Об'єм проведених клініко-лабораторних, біохімічних, імуноферментних, патоморфологічних, інструментальних та статистичних досліджень, які характеризують хворих на АХП і ефективність застосування аторвастатину у лікуванні хворих, засвідчує достатню обґрунтованість розроблених В.Є. Молодцовим основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформовані В.Є. Молодцовим основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на використанні у наукових дослідженнях адекватних до поставлених завдань методів дослідження щодо реалізації мети та завдань. Одержані автором результати проведених

клінічних, клініко-лабораторних, біохімічних, імуноферментних, патоморфологічних та інструментальних досліджень супроводжувались відповідним адекватним контролем. У роботі дисертант застосував декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики, кореляційний аналіз за допомогою спеціалізованих статистичних програм (BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010), що дає підстави оцінити отримані результати досліджень з позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

### **III. Наукова новизна і практичне значення.**

Дисертантом доповнено наукові дані щодо більшої вираженості у хворих на АХП у поєднанні з АГ основних клініко-лабораторних синдромів та морфологічних змін печінки, системного запалення, оксидативного стресу, ендотоксемії, дисліпопротеїнемії, ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу у порівнянні з хворими без АГ. Встановлена також асоціація між -786 ТТ генотипом за геном eNOS та розвитком алкогольного цирозу печінки. Водночас при тривалому зловживанні алкоголем встановлена асоціація між -786 ТС генотипом за геном eNOS та розвитком алкогольного гепатиту. Виявлено, що за наявності комбінації генотипів ТС/СТ за генами eNOS/CD14 та ТС/СТ/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 знижується ризик циротичного ураження печінки. Важливим і пріоритетним є встановлення факту залежності розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки від наявності гомозиготного генотипу ТТ за поліморфним варіантом гена eNOS (Т-786С), що й зумовлює більш виражені зміни функціонального стану ендотелію та системи гемостаазу, інтенсивніше системне запалення та суттєвіший оксидативний стрес. Удосконалено алгоритм лікування зазначеної коморбідності шляхом включення до лікувального комплексного трьохмісячного застосування аторвастатину в дозі

20 мг і доведена його ефективність.

Основні наукові положення, висновки та одержані результати дисертаційної роботи В.Є.Молодцова суттєво збагачують рівень знань патогенезу та ефективного патогенетичного лікування алкогольної хвороби печінки на фоні артеріальної гіпертензії, що підвищує суттєве науково-практичне значення одержаних і наведених у дисертації основних наукових положень і висновків.

Сформульовані основні наукові положення В.Є. Молодцова у дисертації мають практичну спрямованість. Вагоме практичне значення мають рекомендації щодо прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки шляхом визначення генотипів поліморфного варіанта гена eNOS (T-786C), а також щодо ризику циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем, за допомогою визначення комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3. Рекомендується використовувати рівень сировтакового заліза та трансферину як додатковий маркер алкогольного ураження печінки. Запропоновано спосіб лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної із артеріальною гіпертензією шляхом додаткового призначення до комплексної терапії аторвастатину.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та ефективності лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної із артеріальною гіпертензією.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного

медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету.

#### **IV. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 статей (2 - одноосібні) у фахових наукових виданнях України; 1 стаття в іноземному періодичному виданні, 4 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати, сформульовані у дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях в Україні.

#### **V. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Дисертаційна робота В.Є. Молодцова написана за типовим зразком і складається зі вступу, огляду літератури за темою дисертації, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів одержаних результатів клінічних і параклінічних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних першоджерел.

У вступі В.Є.Молодцов розкриває сутність наукової задачі та її значення для медичної науки - внутрішньої медицини, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми. Обґрунтовується актуальність теми, сформульовані мета, завдання дослідження, визначений об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовані новизна і практичне значення, визначено напрямки основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

Огляд літератури підготовлений з використанням 367 літературних першоджерел, серед яких 241 посилання на іноземні джерела, що безумовно, засвідчує, що дисертаційна робота В.Є.Молодцова має відношення до світової науки. Відбір літературних джерел, їх критичний аналіз свідчить про високу ерудицію автора дисертаційної роботи.

У другому розділі наводиться характеристика хворих на АХП на фоні артеріальної гіпертензії, сучасних методів клінічних, лабораторних, інструментальних досліджень.

Одержані результати проведених В.Є. Молодцовим клінічних, клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, клініко-мікробіологічних наукових досліджень послідовно і логічно викладені у трьох великих за об'ємом розділах.

Розділ третій присвячений встановленню особливостей поєданого перебігу алкогольної хвороби печінки та патоморфологічних змін печінки у хворих на алкогольну хворобу печінки та артеріальну гіпертензію. Водночас проаналізовані показники оксидативного стресу, системного запалення, вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, функціонального стану ендотелію та системи гемостазу за даної коморбідності.

Розділ 4-й присвячено аналізу поліморфічних варіантів генів eNOS, PNPLA3, CD14 при алкогольній хворобі печінки. У цьому розділі наведені частоти генотипів поліморфізму зазначених генів, а також особливості міжгенних та ген-факторних взаємодій у механізмах розвитку хронічного алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки.

Важливим є розділ 5, в якому висвітлені особливості клініко-лабораторних показників при поєднанні АХП з АГ залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази

Шостий розділ присвячений дослідженню ефективності застосування аторвастатину при поєднанні АХП та АГ, яке показало доцільність оптимізації програм комплексного лікування зазначеної категорії хворих.

В аналізі та узагальненні одержаних результатів досліджень В.Є. Молодцов послідовно і логічно в лаконічній формі підводить підсумок одержаних важливих за змістом результатів, направлених на оптимізацію ефективності лікувальної тактики у хворих на АХП, асоційовану з АГ; обгрунтовує розроблений спосіб лікування із застосуванням аторвастатину для усунення оксидативного стресу, зменшення системного запалення,

покращення функціонування ендотелію та стану системи гемостазу.

Робота вдало завершується висновками і практичними рекомендаціями, які у лаконічній формі відображають основні наукові положення та одержані результати проведених клінічних і параклінічних досліджень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Характеризуючи дисертаційну роботу В.Є. Молодцова у цілому позитивно, необхідно відмітити, що автором проведено глибоке за змістом та важливе у теоретичному і науково-практичному плані дослідження.

#### **Зауваження до змісту та оформлення дисертації:**

1. Дещо громіздкими є п'ятий висновок та перша практична рекомендація (варто було б їх розділити на дві частини).

2. У списку літератури в окремих джерелах не вказано том, сторінки, є технічний брак (пропущені букви, відхилення від останніх рекомендацій щодо особливостей наведення авторів залежно від їх кількості тощо);

3. Автором допущені деякі граматичні та стилістичні помилки, графічне зображення діаграм слід наводити в чорно-білому виконанні.

Зазначені зауваження не є принциповими і суттєво не впливають на загальну високу оцінку роботи, а також розроблених В.Є. Молодцовим основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

При детальному ознайомленні зі змістом роботи виникло ряд запитань до автора дисертації:

1. Конкретизуйте, будь-ласка, які саме лікарські засоби Ви використовували для базисної терапії алкогольної хвороби печінки?

2. У чому Ви вбачаєте більшу доцільність призначення аторвастатину при АХП за її коморбідності з АГ, а не інших статинів?

3. Які подальші перспективи дослідження коморбідного перебігу алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам “Порядку присудження наукових ступенів”**

Дисертаційна робота Молодцова Валерія Євгенійовича на тему:

«Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові, науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну науково-практичну задачу, що стосується удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією, для усунення метаболічних, гемостазіологічних порушень, ендотеліальної дисфункції. Робота має суттєве значення для клінічних медичних наук: внутрішньої медицини, гепатології та кардіології.

Отже, враховуючи актуальність, новизну і значущість результатів дослідження для медичної науки й практики, дисертаційна робота Молодцова В.Є. заслуговує на позитивну оцінку і відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016) щодо кандидатських дисертацій та іншим інструктивним вимогам МОН України, а її автор, Молодцов Валерій Євгенійович, заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Професор кафедри гастроентерології  
дієтології та ендоскопії  
Національного університету «Борис Грінченко»  
імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Анохіна Г.А.

*Бірюкова Р. Андріївна*  
*Уч. секретар*