

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Крячок Ірини Анатоліївни
на дисертаційну роботу Маслової Ганни Сергіївни
на тему «Патогенетичне обґрунтування диференційованого
підходу до профілактики уражень печінки у хворих на
гемобластози
із надмірною вагою і ожирінням», представлену на здобуття
наукового ступеня доктора медичних наук
зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби
до спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 Української медичної
стоматологічної академії МОЗ України**

Актуальність теми. Лікування гострих і хронічних гемобластозів залишається важливою проблемою клініки внутрішньої медицини, що зумовлено наявністю високої частоти виникнення цитостатик-індукованих уражень органів і систем організму, у тому числі і печінки. Розробка і впровадження у практику нових схем хіміотерапії (ХТ) дозволили підвищити відсоток клініко-гематологічних ремісій, покращити показники загальної і безрецидивної виживаності пацієнтів. Ефективність ХТ залежить від чіткого дотримання доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду. Розвиток гепатотоксичних реакцій у динаміці специфічного лікування може стати лімітуючим фактором дотримання принципу «доза-ефективність». З цієї точки зору особливого значення набуває дослідження механізмів розвитку уражень печінки на фоні гострих і хронічних гемобластозів. Причинами розвитку гепатотоксичних реакцій у даній категорії хворих може бути комплекс факторів: пухлинна інфільтрація печінки, інтоксикація, супутні вірусні, бактеріальні, грибові інфекції, хронічні дифузні захворювання печінки, вплив медикаментозних засобів, із яких особливе місце займають препарати цитостатичного ряду.

Вагоме значення у розвитку гепатотоксичних реакцій під дією ХТ має інфільтрація пухлиною тканин печінки, підтвердження якої

можливо тільки після проведення біопсії печінки з наступним гістоморфологічним дослідженням. У хворих на гострі і хронічні гемобластози виконання біопсії печінки протипоказано, враховуючи високий ризик геморагічних і інфекційних ускладнень. З цієї точки зору важливою задачею внутрішньої медицини є вивчення особливостей порушень функціонального стану печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із пухлинною інфільтрацією печінки. Отримані результати можуть допомогти лікарям-клініцистам визначити непрямі маркери пухлинної інфільтрації печінки і дозволять своєчасно призначити відповідні препарати для профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

Іншим важливим патогенетичним фактором розвитку уражень печінки в динаміці хіміотерапії є хронічні дифузні захворювання печінки, в тому числі і неалкогольна жирова хвороба печінки, яка чітко асоціюється із надмірною вагою і ожирінням. Неалкогольна жирова хвороба печінки належить до категорії підвищеного ризику виникнення медикаментозно-індукованих уражень печінки не залежно від природи ксенобіотика. Відповідно, хворі на гострі і хронічні гемобластози, котрі мають надмірну вагу і ожиріння, потенційно володіють більшою ймовірністю виникнення гепатотоксичних на фоні ХТ. Дослідження особливостей порушень функціонального стану печінки, а також механізмів їх виникнення, у пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями залежно від індексу маси тіла може мати особливого значення для розробки чіткого алгоритму діагностики і індивідуального підходу до профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

Саме вирішенню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Маслової Г.С., у якій на підставі етапного проведення експериментальних і клінічних досліджень детально вивчені основні патогенетичні механізми та клінічні особливості

цитостатик-індукованих уражень печінки залежно від виду гемобластозу, індексу маси тіла пацієнтів, схеми ХТ та патогенетично обґрунтований диференційований підхід до їх профілактики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему: «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0115U001087). Здобувачка є безпосереднім співвиконавцем вищезазначеної теми.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше розроблена модель неалкогольного стеатогепатиту, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Вперше доведена ефективність профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом шляхом введення S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів.

Уперше продемонстрований взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом на фоні введення доксорубіцину та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки.

Автором уперше доведений ефект S-адеметіоніну щодо попередження розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і орнітиндекарбоксилази у сироватці крові і печінці та гістоморфологічних змін печінки на фоні введення доксорубіцину у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом.

Дістали подальшого вивчення частота розвитку і фактори ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини та особливості її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на гострі і хронічні гемобластози. Автором доведена доцільність використання оцінки активності лужної фосфатази, особливо за умов її поєднання із активністю гамаглутамілтрнспептидази, аланінової і аспарагінової амінотрансфераз у якості опосередкованого маркера пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну (ГМЛ) і лімфобластну (ГЛЛ) лейкемії потенціює ризик уражень печінки, зумовлених гемобластозом.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Встановлено, що активація оксидативного стресу на фоні ГМЛ потенціює порушення аргінін/цитрулінового циклу із зростанням активності аргінази, орнітиндекарбоксилази, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові. Досліджена токсичність схем ХТ гострих і хронічних гемобластозів та доведена провідна роль оксидативного стресу у патогенезі їх гепатотоксичності.

Автором уперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну на фоні ХТ хворих на ГМЛ і ГЛЛ та хронічні лімфопроліферативні захворювання із нормальною вагою, що знижує розвиток гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення S-адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти на фоні ХТ у хворих на ГМЛ, ГПЛ та хронічні лімфопроліферативні захворювання із надмірною вагою і ожирінням, що сприяє зниженню частоти гепатотоксичних реакцій за рахунок впливу на патогенетичні механізми їхнього виникнення.

Вперше продемонстрований вплив L-орнітину-L-аспартату на провідні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ та патогенетично обґрунтовано превентивне призначення комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою на множинну мієлому (ММ) із надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики їх виникнення.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані результати мають теоретичне і практичне значення у клініці внутрішньої медицини. За результатами дослідження визначені фактори ризику уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння і, відповідно, категорію пацієнтів, котрі повинні розглядатись як кандидати для проведення профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ.

З урахуванням виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння обґрунтований диференціальний підхід до профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, застосування якого допомагає проведенню ХТ у відповідності до вимог протоколів із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків.

Застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою та ожирінням на фоні ХТ дозволяє оптимізувати супровідну терапію та покращити кінцеві результати специфічної терапії.

Комбінована терапія L-орнітину-L-аспартату і урсодезоксихолевої

кислоти у хворих на ММ із надмірною вагою і ожирінням на фоні ХТ розширює терапевтичні можливості цитостатичного лікування, ефективно запобігаючи розвитку гепатотоксичних ускладнень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність. Дисертанткою проведена експериментальна частина роботи, яка передбачала на першому етапі дослідження моделювання неалкогольного стеатогепатиту як підґрунтя для подальшого відтворення доксорубіцин-індукованого ураження печінки за власно розробленими способами. Для моделювання неалкогольного стеатогепатиту дисертантом застосована висококалорійна дієта, яка містить високу масову частку жирів до 42,8% та використання 4% розчину фруктози. Застосування даної дієти впродовж 63-х днів призвело до формування неалкогольного стеатогепатиту, який був підтверджений морфологічно. Етапність експериментальної частини дисертації дозволила детально вивчити основні патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту та дослідити особливості порушень гістологічної структури печінкової тканини. Паралельно на другому етапі експерименту доведений вплив S-адеметіоніну на усунення оксидативного стресу, порушення аргінін/цитрулінового циклу та гістологічної структури печінки, викликані дією доксорубіцину.

Дисертантом проведений аналіз історій хвороби і заключень аутопсій 44 пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами, що дозволило детально вивчити основні фактори ризику і особливості порушень біохімічних печінкових тестів за умов пухлинної інфільтрації печінки.

Обстежена достатня кількість пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами: 211 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна

клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Відбір хворих виконаний згідно поставленій меті і задачам дослідження У дисертації застосований сучасний спектр інформативних лабораторних методів досліджень, що допомогло визначити фактори ризику розвитку уражень печінки під впливом гострих і хронічних гемобластозів та ХТ, дослідити характер порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та показників аргінін/цитрулінового циклу як провідних патогенетичних механізмів цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. Дисертантом доведений вплив надмірної ваги і ожиріння на частоту виникнення, патогенетичні механізми і характер порушень біохімічних печінкових тестів у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Розроблені схеми профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності факторів ризику, в тому числі і надмірної ваги і ожиріння.

Проведена оцінка отриманих результатів за різноманітних методів статистичної обробки даних. Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження з адекватною статистичною обробкою отриманої інформації, достатня кількість обстежених хворих свідчить про достовірність викладених в дисертації наукових положень, висновків та рекомендації.

Побудова та зміст дисертації. Дисертація написана науковою українською мовою, має місце незначна кількість стилістичних помилок.

Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи досліджень, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації та списку використаних джерел літератури.

У вступі аргументована актуальність проведених досліджень, чітко сформульована мета і задачі, викладена наукова новизна і практична значущість роботи, висвітлений особистий внесок пошукувача, апробація

і впровадження результатів дослідження, повнота викладення отриманих даних в опублікованих працях.

Розділ I «Огляд літератури» складається з п'яти підрозділів. Перший підрозділ висвітлює сучасні погляди на провідні механізми розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Показана роль надмірної ваги і ожиріння у зростанні частоти розвитку злоякісних захворювань системи кровотворення. Описані клінічні дослідження, які висвітлюють особливості морфологічних змін тканин печінки на фоні гемобластозу, продемонстрована частота виникнення пухлинної інфільтрації печінки залежно від виду гемобластозу. У другому підрозділі обґрунтоване значення окремих препаратів цитостатичного ряду у виникненні уражень печінки на фоні лікування гострих і хронічних гемобластозів. Третій підрозділ присвячений загальним принципам діагностики медикаментозно-індукованих уражень печінки, оцінці їх характеру, ступеня тяжкості і профілактики.

Четвертий підрозділ присвячений опису сучасних способів моделювання неалкогольного стеатогепатиту із обґрунтуванням переваги застосування висококалорійної дієти перед метіонінхоліндефіцитною дієтою. У п'ятому підрозділі на підставі аналізу результатів експериментальних досліджень наведені основні принципи моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки та способи їх профілактики.

Розділ II «Матеріали і методи досліджень» складається із шести підрозділів, які включають матеріали і методи експериментальних досліджень, характеристику груп хворих ретроспективного дослідження за даними архівного матеріалу (дані аутопсії) та клінічних груп хворих на гемобластози, біохімічні і морфологічні методи, методи математико-статистичного аналізу.

У розділ III висвітлені провідні патогенетичні і гістофункціональні особливості формування неалкогольного стеатогепатиту на фоні

висококалорійної дієти в експерименті. Він складається із трьох підрозділів, які включають оцінку антропометричних показників щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом та гістоморфологічних особливостей структури печінки на фоні висококалорійної дієти. Доведена важлива роль оксидативного стресу та порушень аргінін/цитрулінового циклу у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту.

Розділ IV розкриває патогенетичні і гістоморфологічні особливості формування доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту у щурів. Він складається із двох підрозділів і присвячений вивченню патогенетичних і гістоморфологічних особливостей доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, оцінена роль оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового циклу у його формуванні.

Роль S-адеметіоніну у профілактиці доксорубіцин-індукованих уражень печінки в експерименті висвітлена у розділі V, який складається із трьох підрозділів. У ньому наведений вплив S-адеметіоніну на гістоморфологічні зміни структур тканин печінки, прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту.

Визначення клінічних і біохімічних характеристик розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози наведено у розділі VI. Дослідження проведені на підставі аналізу архівного матеріалу із оцінкою даних аутопсій пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами. Розділ складається із двох підрозділів, в яких залежно від біологічного виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння вивчені основні клінічні і біохімічні характеристики розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих онкогематологічного профілю.

У розділі VII викладені результати власних досліджень щодо оцінка предикторів розвитку, біохімічних характеристик і патогенетичних особливостей уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням. У цьому розділі залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння описана частота розвитку і біохімічні особливості уражень печінки у хворих на ГМЛ і ГЛЛ, хронічні лімфопроліферативні захворювання та ММ. Також здобувачкою досліджені особливості прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і змін аргінін/цитрулінового циклу на фоні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози з урахуванням наявності надмірної ваги і ожиріння.

Розділ VIII розкриває результати досліджень щодо ролі програмної ХТ у формуванні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням. Він складається із чотирьох підрозділів і присвячений вивченню ролі програмної ХТ у формуванні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням. Проведена оцінка токсичності схем програмної ХТ хворих на ГМЛ, ГЛЛ, В-клітинної хронічної лейкемії, В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми та ММ. Проаналізовані особливості порушень біохімічних печінкових тестів на фоні ХТ гострих і хронічних гемобластозів залежно від фактору надмірної ваги і ожиріння.

У розділі IX ґрунтовно викладено патогенетичне обґрунтування диференційованого проведення профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням. Дев'ятий розділ складається із восьми підрозділів, у кожному із яких залежно від виду гемобластозу проведена оцінка ефективності призначення S-адеметіоніну та його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою хворим на ГМЛ, ГЛЛ, В-клітинну хронічну лейкемію, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому залежно від наявності надмірної ваги

і ожиріння. Розкрито питання доцільності призначення L-орнітину-L-аспартату пацієнтам із ММ із нормальним індексом маси тіла та комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою на фоні ХТ ММ у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження містить оцінку отриманих власних даних, що детально обґрунтовує роль надмірної ваги і ожиріння у розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, визначає категорію пацієнтів, які підлягають проведенню профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки на фоні ХТ. Доведена необхідність комбінованого застосування S-адеметіоніну або L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою хворим із надмірною вагою і ожирінням відповідно до виду гемобластозу.

Висновки і практичні рекомендації відповідають поставленій меті та задачам дослідження.

Список літератури містить значну кількість використаних джерел. Робота достатньо ілюстрована 119 таблицями, 21 малюнком.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 22 статті: 21 – у фахових наукових виданнях України; з яких 4 – у виданнях, що входять до наукометричної бази Web of Science, 1 – у закордонному виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, 15 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 робота надрукована без співавторів. Видано 3 інформаційні листи, отримано 1 патент України на корисну модель і 1 позитивне рішення про державну реєстрацію корисної моделі.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Слід зазначити незначні зауваження, які суттєво не впливають на загальний висновок:

1) Доцільно було б дослідити особливості порушень функціонального стану печінки у обстежених хворих у динаміці зростання кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду.

2) Доцільно було б провести спостереження за віддаленими наслідками ХТ і оцінити частоту розвитку і характер змін біохімічних печінкових тестів через рік після специфічного лікування. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Запитання для дискусії:

1. Охарактеризуйте особливості змін морфологічної структури печінки на фоні різних видів гемобластозів. Яким чином порушують структуру печінки препарати цитостатичного ряду, які використовуються у стандартних схемах лікування гострих і хронічних гемобластозів?

2. В чому різниця ефектів дефіциту аргініну, який утворюється пухлинними клітинами, та дією протипухлинних препаратів?

3. Чому для моделювання цитостатик-індукованих уражень печінки обраний саме доксорубіцин?

Висновок

Дисертаційна робота Маслової Г.С. «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена актуальна проблема клініки внутрішньої медицини – обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки на фоні ХТ у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

Аналіз дисертаційної роботи, опублікованих праць дозволяє зробити висновок, що за своєю актуальністю, методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значущістю, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій дисертаційна

