

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

*доктора медичних наук, професора*

*Бурмака Юрія Григоровича*

*на дисертаційну роботу Молодцова Валерія Євгенійовича на тему:*

*«Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією»,*

*яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України для захисту на здобуття наукового*

*ступеня кандидата медичних наук*

*за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби*

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Актуальність дисертаційної роботи обумовлена наявністю суттєвого збільшення хворих із коморбідними станами, серед яких висока питома вага притаманна поєднанню хвороб печінки та серцево-судинної системи. За умов можливого формування синдрому взаємного обтяження, таке поєднання може сприяти більш суттєвим ураженням і змінам органів і систем, підвищувати ризик розвитку загрозливих ускладнень і станів та смертність такої категорії хворих, що загалом має не тільки медичні, а й соціальні наслідки.

В структурі захворювань печінки, що пов'язані із високим рівнем смертності, провідне місце займає алкогольна хвороба печінки (АХП), яка охоплює певний спектр розладів. Зазначається, що більше ніж у 80-90% осіб, які вживають алкоголь, на початковій стадії розвивається стеатоз печінки, а у 20-40% з них у подальшому виникають більш тяжкі форми АХП - алкогольний стеатогепатит, фіброз, та на завершальній стадії - цироз печінки.

Останнім часом уяви про механізми розвитку і прогресування АХП значно розширені та базуються на даних багаточисленних наукових досліджень. Наголошується, що у формуванні запалення та фіброзоутворення суттєву роль мають взаємозалежність та односпрямованість активації ліпопероксидації, зміни продукції синтаз нітроксиду та функції ендотелію із зниженням ендотеліопротекції, підвищення експресії молекул адгезії, порушення цитокинового балансу з перевагою прозапальної активності та активацією факторів росту, активація адаптивної імунної відповіді, опосередкована активація толл-подібних рецепторів 4 типу і т.і.

Необхідно зазначити, що епізодичне або регулярне вживання алкоголю пов'язане також із більш суттєвим розвитком захворювань серця і судин і, зокрема, артеріальної гіпертензії (АГ), яка, як відомо, є найпоширенішим захворюванням серцево-судинної системи. Показано, що вживання певної кількості алкоголю має

вплив на показники ритму серця, на симпатичну нервову активність, підвищуючи рівні артеріального тиску, що сприяє, в свою чергу, ураженню органів-мішеней, в механізмах реалізації котрих приймають участь, окрім згаданих вище, підвищення рівню холестеролу, мобілізація кальцію, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також посилена продукція ендотеліну-1 і мозкового натрій-уретичного пептиду.

Поряд із означеним вище, досить цікавими є дані щодо впливу генетичних факторів на особливості формування, наявності розбіжностей у характері перебігу АХП і АГ, серед котрих підкреслена роль варіацій папатин-подібного домена, що містить фосфоліпазу-3, толл-подібного рецептора-4, гена ендотеліальної нітроксидсинтази, алкоголь-дегідрогенази 1, альдегіддегідрогенази 2 та ін. Можливо передбачити, що використання означених даних, а також більш детальне їх дослідження дасть змогу значно покращити підходи щодо діагностики і розвитку АХП у поєднанні з АГ, розробити прогностичні маркери вказаної патології та новітні лікувальні заходи, результативність котрих на даний час не завжди є ефективною.

Отже, актуальність обраної теми обумовлена необхідністю більш глибокого дослідження особливостей розвитку АХП за умов її поєднання з АГ з метою визначення тактики ведення таких хворих, а також пошуку та розробці більш дієвих методів лікування.

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

Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546). Здобувач є безпосереднім виконавцем фрагмента НДР.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Знайшли подальшого доповнення наукові дані стосовно характеру і більшої вираженості клініко-лабораторних та морфологічних змін печінки у хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, порівняно із пацієнтами без супутньої артеріальної гіпертензії; уточнено дані щодо поглиблення системного запалення, оксидативного стресу, ендотоксемії, дисліпопротеїнемії, порушень функції ендотелію і системи гемостазу за умов поєднання алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.

Виявлено, що при алкогольному цирозі печінки має місце зниження частоти розповсюдження генотипів -786 TC та -786 CC за геном e-NOS (T-786C) при

збільшенні частоти -786 ТТ генотипу. Водночас, при тривалому зловживанні алкоголем встановлена асоціація між -786 ТС генотипом за геном e-NOS та розвитком алкогольного гепатиту. Констатовано, що за наявності комбінації генотипів TC/CT за генами eNOS/CD14 та TC/CT/GG за генами eNOS/CD14/PNPLA3 знижується ризик циротичного ураження печінки, у тому числі у випадку тривалого зловживання алкоголем.

Вперше встановлено, що розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки асоційований із наявністю гомозиготного генотипу ТТ за поліморфним варіантом гена eNOS (T-786C). З'ясовано, що для хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану з артеріальною гіпертензією у випадку наявності генотипу ТТ за поліморфним варіанту гена e-NOS (T-786C) характерними є більша вираженість порушень функції ендотелію, системного запалення, оксидативного стресу та змін системи гемостазу.

Доповнено наукові дані стосовно того, що використання аторвастатину у лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, супроводжується покращанням функціонального стану ендотелію (зниження вмісту ендотеліну-1, загального монооксиду нітрогену та sICAM-1), зниження інтенсивності системного запалення (зниження вмісту С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-10, трансформувального фактора росту  $\beta$ 1) та оксидативного стресу (зменшення вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну в сироватці крові) на тлі зменшення проявів дисліпопротеїнемії (зниження рівня загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеролів за одночасного зростання вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності).

### **Практичне значення одержаних результатів**

Проведене клінічне дослідження дало змогу патогенетично обґрунтувати та оптимізувати лікувальну тактику хворих на алкогольну хворобу печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією, а отримані результати мають не тільки теоретичне, а й практичне значення у таких галузях медицини, як терапія, гастроентерологія, кардіологія, сімейна медицина.

Визначено, що підвищення рівня сироваткового заліза і трансферину у хворих на алкогольну хворобу печінки, а за умов її поєднаного перебігу з артеріальною гіпертензією вірогідно більший вміст трансферину можуть бути додатковим маркером алкогольного ураження печінки. Наголошено на можливість прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на алкогольну хворобу печінки (шляхом визначення генотипів поліморфного варіанта гена eNOS (T-786C) в асоціації із наявним гомозиготним генотипом ТТ), а також на можливість

прогнозування ризику циротичного ураження печінки (шляхом визначення комбінації генотипів TC/CT та TC/CT/GG).

Обґрунтовано вибір аторвастатину у лікуванні алкогольної хвороби печінки (алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки), поєднаної із артеріальною гіпертензією, з метою усунення проявів порушеної функції ендотелію, зниження інтенсивності системного запалення, оксидативного стресу та ступеня зрушень ліпідного спектру крові.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику 5 лікувально-профілактичних закладів України та в педагогічний процес кафедр терапевтичного профілю 4 вищих медичних навчальних закладів.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Робота ґрунтується на комплексному обстеженні 106 пацієнтів, з яких 41 склали хворі на АХП та 65 пацієнтів за поєданого її перебігу із АГ. Окрім того, у дослідженні взяли участь 10 хворих на АГ та 21 практично здорових осіб. Науково-дослідницька робота включала інструментальні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, електрокардіографія), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічні аналізи), генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), імуноферментні (цитокіни, ендотелін-1, sICAM-1, 8-ізопростан), спектрофотометричні (ліпідний спектр), колориметричні (NO/нітрити/нітрати), статистичні. Досліджено також аутопсійний матеріал печінки 118 померлих з клінічним діагнозом «Алкогольна хвороба печінки».

Результати скрупульозного наукового аналізу проведеного дисертантом за матеріалами дослідження дають підстави вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належно обґрунтованими та достовірними.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми. Усі клінічні обстеження хворих та практично здорових осіб, у тому числі опитування, огляд, розробка та заповнення формалізованих карт історій хвороби, науковий аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних та інструментальних досліджень, обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз

та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

Молекулярно-генетичні дослідження проведені З.І.Росохою в ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» за безпосередньої участі автора. Морфологічні дослідження здійснені на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету професором І.С. Давиденко.

### **Апробація результатів дисертації**

Дисертація пройшла достатню апробацію, її результати оприлюднені на 7 науково-практичних конференціях та симпозіумах, у тому числі і зарубіжних. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 22-23 жовтня 2015 року); науково-практичній конференції «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дефіцит вітаміну D та йоду: вплив на здоров'я та старіння людини» (Чернівці, 21-22 квітня 2016 року); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 25-26 квітня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 року); науково-практичній конференції «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 7-8 листопада 2018 року).

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

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.

Автореферат оформлений з дотриманням відповідних вимог, за змістом і основними положеннями відповідає дисертації.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація є машинописним рукописом об'ємом 213 сторінок, з них власне текст дисертації 159 сторінок і складається зі вступу, розділу огляду літератури, 4 розділів власних досліджень та розділу аналізу і узагальнення результатів дослідження, також висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури (367 найменувань, з яких 241 - латиницею). Робота ілюстрована 41 таблицею та 29 рисунками.

Вступ структурований згідно з вимогами ДАК, в ньому чітко сформульовані мета, завдання, предмет, об'єкт дослідження, підрозділи апробації, впровадження тощо.

**Розділ 1 «Алкогольна хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: особливості поєднаного перебігу, діагностики та лікування (огляд літератури)»** містить 4 підрозділи, в яких у відповідності до назви роботи, мети та завдань висвітлені основні відомості з проблеми алкогольної хвороби печінки за умов поєднання із артеріальною гіпертензією. Детально наведено дані щодо епідеміології, етіології, чинників ризику та деяких аспектів патогенезу алкогольної хвороби печінки, зокрема за її поєднання із артеріальною гіпертензією (1.1), підходи до діагностики означеної коморбідної патології з позицій сьогодення (1.2). У наступному підрозділі (1.3) наведено сучасні дані щодо впливу поліморфізму генів на розвиток і перебіг АХП та АГ, проведено зіставлення та порівняльний аналіз даних окремих досліджень (1.3). Сучасні аспекти лікування АХП в поєднанні з АГ наведено в підрозділі 1.4, обговорено дискусійні моменти і питання, які потребують вирішення. В кінці розділу інформаційний матеріал певним чином підсумовано конкретним резюме.

**Розділ 2. «Матеріали і методи дослідження»** - складається з 4 основних підрозділів. Детально надано характеристику обстежених хворих на АХП в поєднанні з АГ, критерії включення, розподіл на групи, наведено використані опитувальники та тести, а також частоту клініко-біохімічних синдромів у досліджених хворих (2.1). У підрозділі 2.2 деталізовано використані у роботі сучасні методи дослідження (інструментальний, клініко-лабораторний, клініко-біохімічний, генетичний, спектрофотометричний, колориметричний, імуноферментний), при цьому більш детально представлено методики молекулярно-генетичних досліджень. Математична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програм BioStat 2009 Professional (висвітлено в підрозділі 2.3), а забезпечення вимог біоетики наведено в підрозділі 2.4. В цілому розділ 2 є

відображенням наукової програми роботи.

**Розділ 3. «Особливості поєднаного перебігу алкогольної хвороби печінки з артеріальною гіпертензією»** - вагомий і об'ємний розділ. Аналізуючи особливості основних клініко-лабораторних синдромів (3.1) автор дістає висновку, що перебіг АХП у поєднанні з АГ більш значно виражені такі синдроми, як цитолітичний, холестатичний, мезенхімального запалення та печінково-клітинної недостатності. Порівнюючи особливості морфологічних змін печінки у хворих на АХП в поєднанні з АГ (3.2) констатовано, що за наявності АГ є більш суттєво вираженими морфологічні зміни печінки як при алкогольному стеатозі, алкогольному гепатиті, так і алкогольному цирозі. У подальшому (3.3) доведено, що виникнення основних аналізованих синдромів (цитолітичного, холестатичного, мезенхімального запалення та печінково-клітинної недостатності) у хворих на АХП у поєднанні з АГ пов'язане із дією етанолу на печінку, розвитком системного запалення, активацією пероксидації ліпідів та посиленням ендотоксемії. У подальшому показано, що у хворих на АХП у сполученні з АГ зміни функціонального стану ендотелію є більш суттєвими і вони супроводжуються нерівнозначними змінами гемокоагуляційної ланки гомеостазу.

**Розділ 4. «Аналіз поліморфних варіантів генів *eNOS*, *PNPLA3*, *CD14* при алкогольній хворобі печінки»** містить результати оцінки частоти поліморфізму генів *e-NOS*, *PNPLA3*, *CD 14* та молекулярно-генетичного аналізу і особливостей міжгенних та ген-факторних взаємодій у патогенетичних механізмах розвитку алкогольного гепатиту та алкогольного цирозу печінки. Автором констатовано асоціацію між -786 TT генотипом за геном *e-NOS* та розвитком алкогольного цирозу печінки, а також між -786 TC генотипом за геном *e-NOS* та розвитком алкогольного гепатиту при тривалому вживанні алкоголю (4.1). Встановлено (4.2), що комбінації генотипів TC/CT за генами *eNOS/CD14* та TC/CT/GG за генами *eNOS/CD14/PNPLA3* суттєво знижують ризик циротичного ураження печінки.

**Розділ 5. «Особливості клініко-лабораторних показників при алкогольній хворобі печінки у поєднанні з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази».**

Автором констатовано, що розвиток АТ у хворих на АХП асоційований з наявністю гомозиготного генотипу TT за поліморфним варіантом гена *e-NOS* (-786C), при цьому наголошено на суттєво вірогідних відмінностях показників системного запалення, дисфункції ендотелію, підвищенні показників міжклітинної адгезії, оксидативного стресу та змін системи гемостазу.

**Розділ 6. «Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії».** Матеріалами розділу висвітлені переваги використання у комплексі лікувальних заходів означеної

категорії хворих аторвастатину. Показано, що за умов комбінованого лікування відбувається покращення функціонального стану ендотелія, зниження інтенсивності системного запалення та оксидативного стресу, а також зменшення вираженості дисліпопротеїнемії.

**Розділ 7. «Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** викладений детально, змістовно, з висвітленням ключових положень проведеного дослідження. Аналітична складова розділу відносно дисертаційного матеріалу написана чітко, має місце полеміка з даними літератури.

**Висновки** містять шість пунктів, є змістовними і аргументованими. **Практичні рекомендації** логічно випливають з отриманих результатів дослідження.

**Список літератури** містить 367 джерел, з яких 126 - кирилицею і 241 - латиницею.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень до результатів роботи, тексту дисертації, а також до автореферату немає. Відзначаючи в цілому належне виконання і оформлення дисертації, необхідно звернути увагу на окремі недоліки:

- трапляються поодинокі технічні та стилістичні огріхи;
- в тексті роботи часто зустрічається вислів «супутня АГ», хоча мова йшла про поєднання АХП та АГ;
- у першому розділі було б доцільним відобразити дані щодо результатів наявних генетичних досліджень, оскільки в дисертації цій проблемі присвячено 3 розділи;
- у другому розділі не завадило б навести більш детальну характеристику хворих з урахуванням вимог критеріїв діагнозу та лікування артеріальної гіпертензії;
- висновки і практичні рекомендації можливо було б дещо оптимізувати за об'ємом;
- шостий висновок доцільним було б підкріпити фактовним матеріалом.

У процесі опонування роботи виникло декілька запитань дискусійного характеру:

1. Чим, все ж таки, був обумовлений вибір для дослідження саме поліморфізм генів eNOS, CD14, PNPLA3 у хворих на АХП в поєднанні з АГ?
2. Що стало передумовою вибору аторвастатину для лікування хворих на АХП в поєднанні з АГ та з чим був пов'язаний вибір такого терміну лікування?
3. В умовах лікування хворих за вдосконаленою Вами методикою чи не спостерігались небажані клінічні явища, що потребували відміни та/або зміни лікування?
4. Чи були наявними дані, що об'єктивно свідчили б про зміни перебігу АГ?



5. Чи аналізувались Вами результати лікування хворих за вдосконаленою Вами методикою у більш віддалені терміни?

### Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Молодцова В.Є на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби, є самостійною завершеною науковою працею, в якій наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання внутрішніх хвороб, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на алкогольну хворобу печінки, поєднану із артеріальною гіпертензією, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідності шляхом додавання до лікувального комплексу аторвастатину.

Об'єм наукових досліджень, сучасна дослідницька програма, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, рівень висвітлення матеріалів дисертації у фаховій медичній літературі та оприлюднення на наукових форумах, впровадження результатів досліджень у клінічну практику дають підстави вважати, що дисертаційна робота Молодцова В.Є. на тему «Клінічно- патогенетичні особливості та лікування алкогольної хвороби печінки, поєднаної з артеріальною гіпертензією» відповідає вимогам п.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), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини №3  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Ю.Г. Бурмак

