

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
ФЕДІВА ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА**

**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» на здобуття наукового ступеня доктора медичних
наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Дисертаційна робота Маслової Г.С. присвячена розв'язанню важливої проблеми клініки внутрішньої медицини, а саме обґрунтуванню диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням.

Відповідно до сучасних даних, ураження печінки діагностують від 10 до 58% хворих із злоякісними захворюваннями системи кровотворення. До того ж частота порушень функціонального стану печінки залежить від тяжкості основного захворювання. Серед причин виникнення уражень печінки на фоні гострих і хронічних гемобластозів виокремлюють пухлинну інфільтрацію, гепатотоксичність хіміотерапії (ХТ), вірусні гепатити, сепсис, грибкові і бактеріальні інфекції.

Ожиріння потенціє розвиток і прогресування всіх видів раку і підвищує ймовірність розвитку пухлинної інфільтрації печінки. Остання може стати підґрунтям до виникнення гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ, що зумовлює проводити редукцію дози цитостатиків, збільшувати інтервали між курсами ХТ. Визначення групи ризику пухлинної інфільтрації печінки має вагомое значення для чіткого визначення категорії хворих, яким необхідно проводити профілактику гепатотоксичності. Остаточо діагностувати інфільтрацію тканин печінки пухлиною можна тільки після проведення біопсії печінки, виконання якої у хворих на гострі і хронічні гемобластози протипоказано. Даний факт підвищує значення непрямих маркерів пухлинної інфільтрації печінки як предиктора цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ.

Особливого значення серед причин розвитку уражень печінки у хворих на гемобластози має саме хіміотерапія. Проте діагностика цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій на фоні злоякісних захворювань системи кровотворення залишається непростю задачею, що зумовлено особливостями їх клінічного перебігу. Токсичні ураження печінки у хворих онкогематологічного профілю тривалий час можуть перебігати безсимптомно внаслідок резервних можливостей органу. З цієї точки зору у діагностичному відношенні важливе значення має зростання у крові активності трансаміназ, яке може відповідати ступеню ушкодження паренхіми печінки.

Діагностика уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням представляє додаткову складність, що пов'язано із високою частотою у них супутнього неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Останній належить до доведених факторів ризику розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки незалежно від виду медикаментозного засобу або обраної схеми лікування. Таким чином, вивчення особливостей патогенезу, клінічних проявів уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням, а також розробка диференційованого підходу до профілактики гепатотоксичних реакцій у динаміці хіміотерапії належить до складних і актуальних проблем клініки внутрішньої медицини. Саме вирішенню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Маслової Г.С., метою якої було обґрунтувати диференційований підхід 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.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи

кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії на тему «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0115U001087). Здобувачка є безпосереднім співвиконавцем вищезазначеної теми.

НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертанткою уперше розроблена модель НАСГ, 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 НАСГ, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів. Одночасно запропонований спосіб профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із модельованим НАСГ, котрий передбачає введення S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів.

Дисертанткою уперше встановлений взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки. Одночасно здобувачкою уперше доведений протективний ефект S-адеметіоніну щодо розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і орнітиндекарбоксилази у сироватці крові і печінці та морфологічних змін у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину.

Дістали подальшого вивчення частоти розвитку і факторів ризику інфільтрації печінки клітинами пухлини та особливостей її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на гострі і хронічні гемобластози.

Доведено, що зростання активності лужної фосфатази, особливо за умов її поєднання із активністю гамаглутамілтранспептидази, аланінової і аспарагінової амінотрансферази, доцільно використовувати у якості опосередкованого маркера пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Дисертанткою уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну і лімфобластну лейкемії потенціює ризик уражень печінки, зумовлених гемобластозом.

У дисертаційній роботі дістало подальшого розвитку вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на лейкемії. Встановлено, що асоціація гострої мієлобластної лейкемії із активацією оксидативного стресу потенціює порушення аргінін/цитрулінового циклу із зростанням активності аргінази, орнітиндекарбоксилази, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові. Досліджена токсичність схем хіміотерапії гемобластозів та доведена провідна роль оксидативного стресу у патогенезі їх гепатотоксичності.

Здобувачкою уперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну на фоні хіміотерапії хворих на гостру мієлобластну і лімфобластну лейкемії і хронічні лімфопроліферативні захворювання із нормальною вагою, що знижує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

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

Автором уперше продемонстрований вплив L-орнітин-L-аспартату на провідні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні ХТ та патогенетично обґрунтовано превентивне призначення комбінації L-орнітин-L-аспартату з урсодезоксихолевої кислоти хворим на множинну мієлому 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 розвитку 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 хіміотерапії.

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 лікування основного захворювання.

Комбінована ад'ювантна терапія L-орнітину-L-аспартату і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на множинну мієлому із надмірною вагою і ожирінням на фоні ХТ розширює терапевтичні можливості цитостатичного лікування, ефективно запобігаючи розвитку гепатотоксичних ускладнень.

СТУПІНЬ ОБґРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Дисертантом проведено експериментальну частину робіт на 60 білих лінійних щурах. Задля вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки на фоні НАСГ експериментальне

дослідження включало два етапи. На першому етапі було проведено моделювання НАСГ у щурів шляхом застосування висококалорійної дієти, яка містила 42,8% суміші жирів. Одночасно у якості єдиного джерела рідини у щурів застосовували 4% розчин фруктози. Проведення другого етапу дослідження передбачало моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки і способу його профілактики, котрий полягав у превентивному застосуванні S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину. Даний методологічний підхід дозволив чітко визначити патогенетичні і структурні особливості уражень печінки під впливом доксорубіцину і обґрунтувати застосування S-адеметіоніну з метою превенції доксорубіцин-індукованих уражень тканин печінки.

Важливим аспектом дисертаційної роботи, що має особливе клінічне значення, було проведення ретроспективного аналізу історій хвороб і висновків аутопсій 44 пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами. Отримані результати дозволили співставити характер порушень біохімічних печінкових тестів із наявністю пухлинної інфільтрації печінки, що дало можливість визначити непрямі її маркери.

У рамках клінічного дослідження дисертанткою обстежено 211 хворих, які лікувались у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з приводу гострих і хронічних гемобластозів. Включення хворих у дослідження проводили чітко у відповідності до поставленої мети і підпорядкованих їй завдань. Під час виконання дисертаційної роботи здобувачкою були використані сучасні та інформативні методи дослідження, що надало можливість визначити фактори ризику виникнення уражень печінки під впливом гемобластозу та ХТ, вивчити складові патогенезу цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій з урахуванням впливу фактора надмірної ваги і ожиріння, а саме характер порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та показників аргінін/цитрулінового циклу. На підставі отриманих результатів були розроблені схеми профілактики гепатотоксичних реакцій в обстежених

пацієнтів залежно від виду гемобластозу і наявності або відсутності у них надмірної ваги і ожиріння.

Кількість експериментальних тварин, проаналізованих історій хвороб та обстежених хворих, застосовані інформативні методи досліджень, сучасна статистична обробка отриманих результатів підтверджують достовірність висновків і практичних рекомендацій.

ПОБУДОВА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота побудована у традиційному стилі і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури.

У вступі висвітлена актуальність вивчення проблеми, конкретно сформульована мета і задачі дослідження, наведена наукова новизна і практична значущість роботи, продемонстрований особистий внесок пошукувача, апробація і впровадження отриманих результатів, повнота викладення результатів дослідження в опублікованих наукових працях.

Розділ I. Огляд літератури. Розділ вміщує п'ять підрозділів. Перший підрозділ огляду літератури присвячений висвітленню сучасних поглядів на патогенетичні механізми розвитку, клінічні і морфологічні особливості уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, які зумовлені саме впливом онкогематологічного захворювання. Автором зазначена роль ожиріння у розвитку злоякісних захворювань крові і виникненні уражень печінки. Продемонстрована роль НАСГ як фактору ризику порушень функціонального стану печінки на фоні розгорнутої клінічної картини гострих і хронічних гемобластозів. У другому підрозділі авторка звернула увагу на механізми розвитку уражень печінки під дією окремих препаратів цитостатичного ряду та наведені особливості клінічних проявів гепатотоксичних реакцій, індукованих ХТ. Третій підрозділ висвітлює питання діагностики та профілактики цитостатик-індукованих уражень

печінки у хворих на гострі та хронічні лейкемії. У четвертому підрозділі описані сучасні способи моделювання НАСГ, обґрунтовані переваги способу застосування висококалорійної дієти. П'ятий підрозділ присвячений описанню принципів моделювання та превенції доксорубіцин-індукованих уражень печінки в експерименті.

Розділ II. Матеріали і методи досліджень. Розділ складається із шести підрозділів, в яких наведені матеріали і методи експериментальних досліджень, представлена характеристика груп хворих ретроспективного дослідження та характеристика клінічних груп обстежених хворих на гемобластози, описані біохімічні та морфологічні методи дослідження, методи математико-статистичного аналізу.

Розділ III. Патогенетичні і гістофункціональні особливості формування НАСГ на фоні висококалорійної дієти складається із трьох підрозділів, що включають оцінку антропометричних показників щурів із модельованим НАСГ, гістоморфологічних особливостей будови печінки на фоні висококалорійної дієти, ролі оксидативного стресу та порушень аргінін/цитрулінового циклу у патогенезі НАСГ.

Розділ IV. Патогенетичні і гістофункціональні особливості формування доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні НАСГ складається із двох підрозділів і висвітлює патогенетичні та гістофункціональні особливості доксорубіцин-індукованих уражень печінки на тлі НАСГ. Доведена роль оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового циклу у формуванні уражень паренхіми печінки під дією доксорубіцину.

Розділ V. Роль S-адеметіоніну у профілактиці доксорубіцин-індукованим ураженням печінки складається із трьох підрозділів, у яких автором представлено патогенетичне обґрунтування призначення S-адеметіоніну для профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із НАСГ.

Розділ VI. Визначення клінічних і біохімічних характеристик розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози складається із двох

підрозділів, у котрих представлені результати вивчення основних клінічних і біохімічних характеристик розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози з урахуванням фактору надмірної ваги та ожиріння.

Розділ VII. Оцінка предикторів розвитку, біохімічних характеристик і патогенетичних особливостей уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням складається із шести підрозділів, у яких описані частота розвитку і біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, хронічні лімфопроліферативні захворювання, множинну мієлому. Наведені особливості прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і змін аргінін/цитрулінового циклу на фоні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

Розділ VIII. Роль програмної ХТ у формуванні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням складається із чотирьох підрозділів і наводить оцінку токсичності схем програмної ХТ гострої мієлоїдної лейкемії, гострої лімфоїдної лейкемії, В-клітинної хронічної лейкемії, В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми та множинної мієломи. Продемонстровані особливості порушень функціонального стану печінки залежно від наявності у хворого надмірної ваги та ожиріння.

Розділ IX. Патогенетичне обґрунтування диференційованого проведення профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням містить вісім підрозділів, у кожному із яких залежно від виду гемобластозу наведена оцінка ефективності диференційованого призначення на фоні гострої мієлоїдної лейкемії, гострої лімфоїдної лейкемії, В-клітинної хронічної лейкемії, В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми у хворих із нормальним індексом маси тіла – S-адеметіоніну, а за умов надмірної ваги і ожиріння – комбінації S-адеметіоніну з урсодезоксихолевою кислотою з метою превенції цитостатик-

індукованих гепатотоксичних реакцій. Продемонстрована ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату на фоні ХТ хворим із множинною мієломою із нормальним індексом маси тіла та комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою у пацієнтів із надмірною вагою і ожирінням.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження вміщує оцінку отриманих результатів експериментальної і клінічної частини дослідження, що дозволило продемонструвати патогенетично обґрунтований вплив надмірної ваги і ожиріння у хворих із гемобластозами у розвитку уражень печінки під час проведення ХТ. Показані механізми формування уражень печінки під впливом ХТ та визначені категорії пацієнтів, що підлягають проведенню профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки. Обґрунтована необхідність комбінованого застосування на тлі ХТ S-адеметіоніну або L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою хворим із надмірною вагою і ожирінням відповідно до виду гемобластозу. У розділі вдало зазначається у порівняльному аспекті рівень новизни отриманих результатів у порівнянні з сучасними даними літератури.

Висновки відповідають меті та завданням, логічно витікають із отриманих результатів дослідження. Практичні рекомендації обґрунтовані і відображають практичну цінність дисертаційної роботи і можуть бути безпосередньо впроваджені у роботу лікувальних закладів.

Список літератури містить достатню кількість використаних джерел. Робота достатньо ілюстрована таблицями і малюнками.

Дисертація написана науковою українською мовою, має місце незначна кількість стилістичних помилок.

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:

1. Доцільно було б під час демонстрації результатів дослідження частіше використовувати графічні зображення задля полегшення сприйняття матеріалу.

2. Враховуючи, що у дисертаційній роботі було запропоновано диференційований підхід до медикаментозної профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гемобластози залежно від індексу маси тіла, доцільно б було приділити увагу індивідуальним дієтичним рекомендаціям.

Однак вищезазначені зауваження не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність, отриманих дисертантом, висновків.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

ПРОПОНУЮ ЗДОБУВАЧЕВІ У ПОРЯДКУ ДИСКУСІЇ ВІДПОВІСТІ НА НАСТУПНІ ЗАПИТАННЯ:

1. Чим розроблена Вами модель НАСГ у щурів (висококалорійна дієта із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози), відрізняється від інших відомих експериментальних моделей?

2. Який механізм підвищення рівня аргініну при активації аргінази у гомогенаті печінки щурів із НАСГ?

3. Чи рекомендуєте Ви проведення профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі і хронічні гемобластози без первинних порушень функціонального стану печінки?

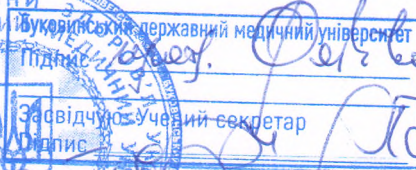
ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Маслової Г.С. «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням» є завершеним 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 досліджень та клінічних спостережень.

За актуальністю проблеми, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, основними положеннями, висновками та практичними рекомендаціями дисертаційна робота Г.С. Маслової повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567, від 20.11.2019 №943, від 15.07.2020 №607) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби.

**Завідувач кафедри внутрішньої медицини
та інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного
університету МОЗ України,
д.мед.н., професор**

О.І. Федів



Handwritten signatures in blue ink:
 1. A signature above the rectangular stamp.
 2. A signature 'О.І.' next to the rectangular stamp.
 3. A signature 'Тавесерев' below the rectangular stamp.