

ВІДГУК

офіційного опонента **Півторак Катерини Володимирівни**, доктора медичних наук, доцента кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії асистента кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету МОЗ України **Мазніченка Єгора Олександровича** "**Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом**", представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.008 Одеського національного медичного університету, МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 13.10.2021р. №1099 для розгляду та разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина"

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Мазніченка Єгора Олександровича присвячена вирішенню актуальної задачі внутрішніх хвороб, а саме розробці комплексного патогенетично обґрунтованого персоніфікованого лікування та підвищення якості життя у пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію з неалкогольним стеатогепатитом.

Останні роки лікарями країн Європи все більше уваги приділяється виявленню та лікуванню пацієнтів на сімейну гіперхолестеринемію (СГХ), адже поширеність патології в деяких країнах досягає 1:250, а відсутність вчасної та адекватної гіполіпідемічної терапії призводить до раннього розвитку кардіоваскулярної та цереброваскулярної патології та маніфестації серцево- та церебро-судинних катастроф.

Щорічно в світі реєструють біля 9,4 мільйонів летальних випадків внаслідок серцево-судинних захворювань, з яких 51% трапляються через інсульт на тлі артеріальної гіпертензії і цереброваскулярної патології, 45% як ускладнення ішемічної хвороби серця. Тому раннє виявлення патології та вчасно призначена патогенетично обґрунтована терапія – актуальна задача сьогодення.

Останні роки актуальним питанням не лише сучасної гастроентерології, але і кожної лікарської спеціальності є збільшення кількості пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою, в тому числі неалкогольним

стеатогепатитом (НАСГ), який є самостійним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань, а в поєднанні із СГХ є прикладом етіологічної коморбідної патології.

Незважаючи на чисельні дослідження НАСГ та СГХ наразі в Україні та світі немає єдиного погляду на патогенез та тактику ведення пацієнтів з даною поєднаною патологією.

Сьогодні, в Україні невідома поширеність та перебіг СГХ із НАСГ, тому дослідження даної проблеми є перспективним, що призведе до оптимізації лікування пацієнтів з СГХ та НАСГ та сприятиме підвищенню показників якості життя хворих.

Зважаючи на вищенаведені факти, обрана для дисертаційного дослідження тема наукової роботи є цілком доцільною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота, є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії ОНМедУ на тему "Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику", № держреєстрації 0115U006646; кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ на тему: "Розробка та обґрунтування способів корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки", № держреєстрації 0116U008927. Здобувач є співвиконавцем тем. В рамках зазначених тем, дисертантом було проведене експериментальне дослідження по моделюванню патологічного стану НАСГ та гіперхолестеринемії, з подальшою медикаментозною корекцією цих патологічних станів у щурів, а також відбір пацієнтів для дисертаційного дослідження та проведення динамічного обстеження, спостереження і лікування пацієнтів, а також статистичний аналіз отриманих результатів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків сформульованих у дисертації. Обґрунтованість отриманих результатів забезпечено достатнім обсягом експериментального та клінічного матеріалу, використанням сучасних методів дослідження, високоінформативних методів обстеження хворих, а також сучасних методів статистичної обробки даних.

Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на результатах комплексного в динаміці фізикального, лабораторного, інструментального, молекулярно-генетичного дослідження 108 пацієнтів із

поєднаною патологією СГХ та НАСГ. Всім пацієнтам було зібрано детальний анамнез, проведено фізикальне обстеження, загально-клінічні, біохімічні, імунологічні дослідження, ультразвукове дослідження печінки та еластографія, ЕКГ, ЕхоКС, фармакогенетичне тестування поліморфізмів гена SLCO1B1 та анкетування з метою дослідження змін якості життя пацієнтів.

Експериментальна робота виконана на достатньому науковому рівні, із застосування достатньої кількості експериментальних тварин n=110, статевозрілих самців Wistar, віком 3-4 міс. Експеримент проведений із застосуванням сучасних методик. Розроблена модель експериментального НАСГ та гіперхолестеринемії. Всім експериментальним тваринам був проведений загальний аналіз крові, оцінені показники ліпидограми, рівня печінкових ферментів, глюкози крові. Гістологічні дослідження включали забарвлення гематоксилін еозином та за Ван Гізоном для вивчення стану волокон сполучної тканини, діагностики фіброзу, а також забарвлення Судан III для вивчення жирової дистрофії гепатоцитів. Окрім тканини печінки вивчалась тканина міокарду з забарвленням гематоксилін-еозином.

При опрацюванні літератури використано достатню кількість джерел літератури (всього 369, у тому числі 238 латинецею), що дозволило провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час (переважна більшість проаналізованих публікацій за останні 10 років) та встановити остаточно не визначені та суперечливі питання.

Отримані результати дослідження проаналізовані. Логічність висновків і практичних рекомендацій дозволяють стверджувати про обґрунтованість наукових положень, сформульованих у дисертації. Отримані результати об'єктивні та базуються на чіткому плані дослідження, коректно сформованих групах пацієнтів.

Новизна дослідження та наукових результатів підтверджується отриманням трьох патентів на винахід. Автором вперше розроблена методика моделювання гіперхолестеринемії та неалкогольного стеатогепатиту в експерименті і проведена оцінка ефективності застосування розувастатину, езетимібу, омега-3 ПНЖК та комплексного гепатопротектору «Гепадиф» на морфо-функціональний стан печінки у щурів в експерименті.

Набуло подальшого розвитку проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму rs4149056 (Val1174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1 та визначення персоналізованої тактики дозування розувастатину у пацієнтів

з СГХ та НАСГ. Доповнені наукові дані щодо поширеності поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів Одеського регіону.

Дисертантом вперше розроблений опитувальник для суб'єктивної скринінгової оцінки якості життя у пацієнтів з СГХ та НАСГ MQLFS (Modified Questionary Quality of Life in Patients with Familil Hypercholesterolemia and Nonalcoholic Steatohepatitis). Доповнені наукові дані щодо психоемоційного стану хворих.

Автором доповнені наукові дані щодо впливу комплексної гіполіпідемічної терапії із додаванням до розувастатину та езетемібу омега-3 ПНЖК та гепатопротектору «Гепадиф» на морфологічний і функціональний стан тканини печінки.

Аспірантом вперше була проведена оцінка клінічної ефективності розробленого медикаментозного лікування. Так, автор виявив, що додаткове до розувастатину та езетемібу призначення омега-3 ПНЖК протягом 90 діб хворим призводить до статистично значущого зниження ЛПНЩ, ТГ і підвищення рівня ЛПВЩ та зменшення активності печінкових ферментів та ІЛ-6, ЦК-18.

Дисертантом вперше встановлено, що додаткове до розувастатину, езетемібу призначення мультикомпонентного гепатопротектору Гепадифу, призводило до зменшення скарг пацієнтів, підвищення показників якості життя та значущого зниження рівня ЛПНЩ, підвищення рівня ЛПВЩ. Активність печінкових ферментів, ІЛ-6 та ЦК-18 була значуще менша. УЗД печінки та еластографія правої долі печінки виявили значуще покращення структури печінки у більшості хворих.

Автором доповнено наукові дані щодо змін концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 в плазмі крові та при використанні медикаментозної гіполіпідемічної терапії. Проведений статистичний аналіз зв'язку ІЛ-6 та ЦК-18 із даними лабораторно-інструментального обстеження пацієнтів.

Вперше аспірантом Мазніченком Є.О. було проведено математичне прогнозування застосування розробленої, патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії шляхом побудови S-кривої Гомпертца.

Теоретичне значення отриманих результатів. Отримані результати дисертаційного дослідження дозволяють розширити та поглибити дані щодо особливостей перебігу поєднаної патології на СГХ та НАСГ. Деталізовані дані морфологічного стану тканин печінки, шляхом визначення концентрації

цитокіну ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 в плазмі крові. Доповнені дані щодо частоти зустрічаємості поліморфізму гена SLCO1B1.

Розроблена експериментальна модель НАСГ та гіперхолестеринемії може використовуватись для моделювання метаболічного синдрому, довгострокового вивчення перебігу НАСГ та гіперхолестеринемії, вивчення ефективності використання різних методів лікування даної патології.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи є сучасним клінічним дослідженням, що розширює уявлення про особливості перебігу та лікування пацієнтів з коморбідною патологією, важливу роль комплексного підходу до патогенетичної проблеми гіполіпідемічної терапії. Отримані дані експериментального дослідження продемонстрували концепт нових лікувальних та діагностичних мішеней тканини печінки для оцінки ефективності лікування, морфологічного стану печінки та перебігу захворювання. Розробка модифікованого опитувальника надає можливість багатогранної оцінки лікування, оцінки якості життя та прихильності пацієнтів до терапії.

Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження в практиці. Отримані результати наукового дослідження мають практичне значення для внутрішніх хвороб, кардіології, гастроентерології, ендокринології, а також для педагогічного процесу кафедр патологічної анатомії, патологічної фізіології, внутрішніх хвороб, клінічної фармакології та генетики у вищих навчальних медичних закладах.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес: кафедри клінічної імунології, генетики та медичної біології; нормальної та патологічної клінічної анатомії; внутрішньої медицини №3; загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету; кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; лікувально-діагностичний процес: відділення кардіології, кардіохірургії, ревматології Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ; терапевтичного відділення КУ МКЛ №5; діагностичного відділення МЦ ТОВ "Німецький діагностичний центр святого Павла", КНП "Овідіопільська ЦРЛ", КНП КДЦ №20 ОМР, КНП КДЦ №29 ОМР, КНП КДЦ №6 ОМР.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення і результати дисертаційної роботи були опубліковані в фахових виданнях України та міжнародних періодичних

журналах, викладені в усних та стендових доповідях і обговорювалися на науково-практичних конференціях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 45 наукових праць, з яких 10 статей, у тому числі була надрукована 1 стаття у наукометричній базі Scopus і 1 стаття у наукометричній базі Web of Science; 2 одноособні статті; 3 деклараційні патенти України на винахід, 3 патенти України на корисну модель; 1 авторське свідоцтво на науковий твір; 28 опублікованих, 3 стендові доповіді в матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та зміст дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 266 сторінках машинописного тексту (193 сторінок основного тексту) та складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 19 рисунками, 46 таблицями, містить 5 формул. Список використаних джерел містить 369 найменування, з яких 131 - кирилицею та 238 - латиницею.

Для досягнення поставленої мети і вирішення 6 задач, дисертантом було проведено фізикальні, лабораторні, інструментальні та молекулярно-генетичні методи дослідження в динаміці $n=108$ пацієнтів з клінічними ознаками СГХ та НАСГ. У вступі Мазніченко Є.О. надає загальну характеристику наукового дослідження, актуальність обраної теми, визначає певні питання проблематики, формулює об'єкт та методи дослідження, мету та задачі дослідження, зазначає новизну, теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

В першому розділі дисертаційного дослідження дисертант проводить огляд сучасної літератури, надає глибоку, об'єктивну оцінку сучасному стану проблеми, етіології та патогенезу обраних захворювань, надає характеристику існуючим, сучасним методам діагностики та тактики ведення пацієнтів з даною патологією. Аналіз літературних джерел виявив загальні патогенетичні ланки захворювань та довів необхідність власного дослідження.

У другому розділі "Об'єкти та методи дослідження" автор наводить детальний опис дизайнів дисертаційного дослідження, методів лабораторного та інструментального дослідження, ретельно описує терапевтичні підходи та рекомендації щодо лікування, чітко і послідовно визначає порядок суб'єктивної скринінгової оцінки якості життя пацієнтів та наводить методи статистичного аналізу отриманих результатів.

В третьому розділі дисертант надає повну загальну та клінічну характеристику пацієнтів дисертаційного дослідження. Автор використовує

дані збору сімейного анамнезу та анамнезу життя пацієнтів, антропометричні дані, детальний фізикальний огляд, надає результати загально-клінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних досліджень, надає зведені таблиці з даними. В розділі надається оцінка стану серцево-судиної та гепатобіліарної системи, наводяться результати суб'єктивної оцінки якості життя хворих. Всі дані були статистично проаналізовані на достатньому, сучасному рівні.

Четвертий розділ дисертації відображає порівняльний аналіз ефективності впливу комплексної гіполіпідемічної терапії на морфофункціональний стан тканини печінки при індукованому неалкогольному стеатогепатиті із гіперхолестеринемією у щурів в експерименті. Автор наводить дизайн дослідження, детально описує матеріали та методи і обґрунтовує їх. Проводить оцінку отриманих антропометричних даних, результатів біохімічних показників ліпідного обміну, активності печінкових ферментів та гістологічних препаратів із використанням забарвлення за гематоксилін-еозином, Ван Гізоном, Суданом III. Автор проводить порівняльний аналіз отриманих результатів із проведенням сучасного міжгрупового статистичного аналізу. Так, дисертант встановив, що додавання омега-3 ПНЖК до стандартної гіполіпідемічної терапії (розувастатину і езетимібу) призводить до значущого зменшення рівня атерогених ліпопротеїнів, однак статистично достовірної різниці із результатами контрольної групи, які отримували монотерапію статином - не набувала. Отримані гістологічні дані свідчать про сталість морфологічної структури гепатоцитів, тобто під впливом лікування значущих змін тканина печінки не мала. Додавання комплексного гепатопротектору до розувастатину, езетимібу призводило до значущого зменшення рівнів ЛПНЩ, ТГ та підвищення рівня ЛПВЩ, зменшення активності печінкових трансаміназ.

В п'ятому розділі дисертантом визначений концепт розробленого модифікованого опитувальника скринінгової, суб'єктивної оцінки якості життя MQLFS, що було проведено для оцінки ефективності лікування та визначення прихильності пацієнтів до нього. Розроблений опитувальник MQLFS має прямий, сильний у пацієнтів I групи та дуже сильний у пацієнтів II та III групи кореляційний зв'язок із даними об'єктивного обстеження з АЛТ, АСТ, ЛПНЩ, ІЛ-6, ЦК. MQLFS має меншу кількість питань, що скорочує час скринінгу та підвищує прихильність пацієнта до анкетування, може використовуватись з метою динамічної оцінки в процесі лікування та дозволяє

оцінити суб'єктивне відношення респондента до ефективності терапії. Модифікований опитувальник MQLFS доцільно використовувати для суб'єктивної, скринінгової оцінки ЯЖ у пацієнтів відповідно до результатів ROC-аналізу була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників - тобто площа під кривими знаходилась в межах 0,63 - 1,0 ($p < 0,04$). Чутливість методу в I групі склала 65 %, а специфічність 59 %, в II - 73 %, та 72 % відповідно, а в III чутливість методу склала 83 %, а специфічність 82 %.

В шостому розділі проведений аналіз ефективності застосування патогенетично обґрунтованої гіполідемічної терапії. В розділі проведений детальний та чіткий порівняльний аналіз всіх досліджуваних груп на чотирьох візитах, даних динаміки суб'єктивного та об'єктивного статусу в залежності від проведеної терапії. Пацієнтам з комплексним лікуванням було проведено тестування на поліморфізм гена SLCO1B1 для персоніфікованого підбору дози статину і визначення ризику розвитку побічних реакцій на тлі статинотерапії.

Автор показав ефективність застосування розробленої терапії шляхом проведення детального, сучасного статистичного аналізу. Так, при проведенні порівняльного аналізу даних лабораторних досліджень дисертантом було виявлено, що терапія розувастатином та езетимібом призводить до достовірного зменшення рівня атерогених ліпопротеїнів, та деякого зменшення рівня печінкових ферментів. Однак, цільового значення рівня ЛПНЩ пацієнти на 90 добу лікування не досягали, результати інструментального дослідження не мали вираженої позитивної тенденції. Рівень ІЛ-6 та фрагменти ЦК-18 в плазмі крові дещо зменшувались однак референтних значень не набували. Результати оцінки якості життя даної групи хворих виявили незначне покращення окремих показників, однак загальна картина суттєво не змінювалась. В групі пацієнтів із додатковим, до стандартної гіполідемічної терапії додаванням омега-3 ПНЖК була виявлена більш виражена тенденція, щодо зниження атерогених ліпопротеїдів, однак міжгруповий порівняльний аналіз виявив лише одну статистично значущу різницю рівня ТГ. Проте рівень ЛПНЩ не досягав рівня цільового значення. Активність печінкових ферментів була дещо нижче за результати I групи, проте результати УЗД печінки та еластографії значущої різниці при порівнянні з вихідними даними та між групами - не мали. Рівень ІЛ-6 та ЦК-18 мали значущі нижчі показники в кінці лікування. Згідно отриманим результатам лабораторних даних у пацієнтів з додатковим призначенням комплексного багатокomпонентного гепатопротектору було виявлено достовірне зменшення

рівнів аерогенних ліпопротеїнів. Активність печінкових ферментів була менша майже в 2,5 рази при порівнянні із вихідними даними. Відповідно результатам інструментального дослідження тканини печінки спостерігалась позитивна тенденція до збільшення пацієнтів із ознаками зменшення ступеня стеатозу печінки. Також найбільше зниження рівнів ІЛ-6 та ЦК-18 було виявлено у пацієнтів III групи. Дисертант наводить результати обчислення опитувальника MQLFS у пацієнтів III групи, де визначає покращення показників якості життя у даних хворих, що в свою чергу сприяло до покращення комплаєнсу із лікарем та прихильності пацієнтів до лікування.

В даному розділі дисертант наводить результати математичного прогнозування застосованої терапії і його вплив на показник ЛПНЩ та ЦК-18 при використанні розробленої терапії, шляхом побудови кривої Гомпертца. Автор в кожному підрозділі наводить ряд таблиць та рисунків, що наглядно демонструють результати отриманих даних.

В результаті проведеного наукового дослідження автор сформулював 7 висновків, що відповідають поставленій меті та задачам і є конкретними та обґрунтованими.

Список використаних джерел оформлений відповідно до вимог ДАК, складається з 369 літературних джерел, в тому числі містить друковані праці здобувача.

Недоліки дисертаційної роботи щодо її змісту і оформлення. Зауваження, що виникли при аналізі дисертації не стосується суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист і мають лише рекомендаційний характер.

Зауваження:

1. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.
2. В роботі є велика кількість таблиць, що утруднює сприйняття матеріалу. Більш раціонально їх перенести у додатки.

Після проведення аналізу дисертаційної роботи залишились деякі дискусійні питання, на які хотілось б отримати відповіді:

1. Яким чином проводили диференційну діагностику між неалкогольним стеатозом і стеатогепатитом?
2. Який алгоритм призначення статинів у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом Ви пропонуєте?
3. Поясніть, чому саме мультикомпонентний гепатопротектор "Гепадиф" було використано у дисертаційному дослідженні?

4. Чим пояснюється сталість антропометричних даних в кінці лікування з урахуванням проведеної корекції дієтичних звичок та підвищення дозованого фізичного навантаження?

Дискусійні питання не зменшують цінності наукових результатів, отриманих дисертантом.

Висновок

Актуальність вибору теми, адекватна постановка завдань дослідження, репрезентативність матеріалу, комплексний методичний підхід, вірогідність висновків свідчать про те, що робота **Мазніченка Єгора Олександровича на тему: "Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом"** є завершеною кваліфікаційною науковою працею, за актуальністю, ступенем обґрунтованості теми дослідження, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, достатнім методичним рівнем повністю відповідає вимогам пп. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор на присудження ступеня доктора філософії

Офіційний опонент,

доцент кафедри клінічної фармації та
клінічної фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук

К.В. Півторак

