

Рецензія

рецензента, доктора медичних наук, професора ЗУБ Лілії Олексіївни,
професорки кафедри внутрішньої медицини,
на дисертаційну роботу **КОЦЮБІЙЧУК Зоряни Ярославівни** на
тему: *«Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту,
діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи
оптимізації лікування»*, представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ
76.600.066, що утворена згідно з наказом ректора ЗВО Буковинського
державного медичного університету № 63/Д від 11.08.2023 р. на підставі
рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21 червня 2023 року з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на тлі ожиріння та цукрового діабету 2 типу досягла епідемічних масштабів в Україні та у всьому світі. НАЖХП притаманна розлога коморбідність. Зокрема, коморбідна патологія така, як цукровий діабет типу 2 може стати додатковим джерелом окиснювального стресу, здатним посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається виснаження чинників нормального антиоксидантного захисту мембран клітин, виникають некрози гепатоцитів та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто у пацієнтів із неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) формується неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – запальна, прогресуюча форма НАЖХП. Встановлено, що поєднання НАСГ та цукрового діабету (ЦД) типу 2 у 2–2,5 рази збільшує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді специфічних уражень – діабетичної хвороби нирок (ДХН) або діабетичної нефропатії (дифузний

гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз або синдром Кіммельстіла-Вільсона) та неспецифічних уражень нирок – бактеріурії, пієлонефриту, карбункула нирки, апостематозного нефриту, абсцесу нирки, некротичного папіліту або папілярного некрозу. Частота ДХН при діабеті різна та залежить від тривалості захворювання, а при ЦД 1 типу – ще й від віку, в якому дебютував діабет. У цілому, близько у 20-40% пацієнтів із ЦД обох типів реєструється ДХН, але серед пацієнтів із ЦД 2 типу значно рідше розвивається хронічна ниркова недостатність на тлі ДХН. За даними світової літератури, максимальний пік ДХН спостерігається при тривалості захворювання від 20 до 30 років і становить при ЦД 1 типу 30-40%, а при ЦД 2 типу – 35-50%.

Отже, неухильне зростання частоти випадків коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі цукрового діабету типу 2 у осіб працездатного віку в Україні та у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів взаємообтяження та пошуку нових чинників патогенезу прогресування даної коморбідної патології з метою вдосконалити методи діагностики та знайти терапевтичний підхід.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертантка поставила перед собою чітку наукову мету та вісім завдань для її досягнення, котрі направлені на встановлення особливостей коморбідного перебігу та патогенетичного взаємозв'язку НАСГ, ЦД2 та ДХН. Завдання сформульовані чітко, зрозуміло та логічно впливають з мети дослідження. У роботі використані сучасні інформативні методи дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, результати яких обраховані із застосуванням сучасних аналітичних методів параметричної та непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та наочно демонструє необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно із залученням достатньої кількості джерел літератури для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації ґрунтуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 10 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, проіндексованих у науково-метричних базах даних Web of Science Core Collection та Scopus, 8 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України; розділи у трьох монографіях, 8 тез опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Висока інформативність та новизна одержаних результатів в роботі Коцюбійчук Зоряни Ярославівни є безсумнівною і ґрунтується на об'єктивізації особливостей перебігу та умов прогресування НАСГ у хворих на ожиріння за коморбідного перебігу з ЦД2 та ДХН на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту, метаболічних порушень (ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзувальних процесів у печінці та

їх регуляції лептином, стану метаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, інтенсивності колагенолізу, ролі змін функціонального стану ендотелію, тромбоцитарної ланки гемостазу, фібринолітичної активності плазми крові та встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з діабетичною хворобою нирок на тлі цукрового діабету типу 2, на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою кверцетину та біциклолу.

Наукові положення, висновки, які сформульовані в дисертації достатньо повно відображені в опублікованих роботах. Матеріали дисертаційної роботи пройшли апробацію на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях, з'їздах, конгресах, симпозіумах.

НАУКОВА ОБГРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ.

Висновки і наукові положення, що вказані у даній дисертаційній роботі, цілком відповідають поставленій меті роботи та сформульованим завданням.

При опрацюванні літератури використано достатню кількість джерел літератури (всього 337, у тому числі 269 закордонних), що дозволило провести ретельний аналіз стану проблеми на даний час (переважна більшість проаналізованих публікацій за останні 5 років) та встановити остаточно не визначені та суперечливі питання.

Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані, рандомізовані у цілому, за допомогою сучасних методів дослідження (клінічні, біохімічні, інструментальні, морфометричні, імуноферментні (лептин, адипонектин, цитокератин-18). Обстежено 160 хворих, що є повністю адекватним для отримання вірогідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими.

Дисертантом було проведено глибокий аналіз результатів дослідження, включаючи детальну статистичну обробку одержаних результатів, для якої застосовані сучасні методи варіаційної статистики, ліцензовані комп'ютерні програми. Тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належною мірою обґрунтовані і достовірні.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.

Авторкою було використано комплексний підхід до розв'язання наукової проблеми та поставлених завдань, що дозволило це зробити на високому науковому рівні. Дисертанткою самостійно проаналізована наукова література і сформульована ідея, визначена тема, складені план і робоча програма дослідження, відібраний матеріал для дослідження, виконані бібліосемантичні, клінічні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні та статистичні методи дослідження.

Особисто написані і проілюстровані всі розділи дисертації, проведена статистична обробка та аналіз одержаних результатів. Інтерпретація результатів, основні наукові положення і висновки також належать автору. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, реалізовані ідеї здобувача.

Вищевказані дані підтверджують високе оволодіння методологією наукової діяльності, що доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи Коцюбійчук З.Я. полягає в тому, що вона є співвиконавцем фрагментів НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): «Клінічні, патогенетичні та

фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.).

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу НАСГ, розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з ЦД2 та ДХН.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ, ЦД2 та ДХН дослідження розгорнутої ліпідограми, вмісту в крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням НОМА IR, вмісту в крові глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, монооксиду нітрогену, цитокератину-18 та параметрів системного протеолізу. Також удосконалено метод корекції коморбідної патології. До базисного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з ЦД2 та ДХН рекомендовано додавання препаратів кверцетину (Корвітин 500 мг в/в краплинно 1 раз на день протягом 10 днів, надалі Квертин 40 мг 3 рази на день протягом 80 днів) у комбінації з біциклолом (25 мг на 3 рази на добу 90 днів), оскільки це дозволить вплинути на більшість патогенетичних ланок механізмів взаємообтяження даної поєднаної патології: усуває клінічні та біохімічні синдроми, знижує ступінь стеатозу печінки, жорсткості паренхіми печінки, знижує ступінь ІР, оксидативного стресу, гіпер- та дисліпідемії, підсилює активність системи антиоксидантного захисту, сприяє гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок зниження вмісту в крові цитокератину-18, а також знижує ступінь порушення функціонального стану нирок.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ.

Результати проведеного дослідження значно розширюють та поглиблюють знання щодо особливостей перебігу НАСГ при поєднанні з ЦД2 та ДХН, комплексної діагностики НАСГ у хворих з ДХН на тлі ЦД2.

Персоніфікований підхід в лікуванні НАСГ з урахуванням всіх обтяжуючих факторів є шляхом до покращення стану пацієнта та його якості життя. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані як в навчальному процесі, так і в практичній діяльності лікарів при визначенні тактики ведення хворих на НАСГ, адже мають значне теоретичне та практичне значення.

Отримані дані вже впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів та навчальний процес кафедр медичних закладів вищої освіти.

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ.

За результатами перевірки дисертаційної роботи програмою «Unicheck» встановлено, що текст є оригінальним (94,4%), не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему: «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» є завершеною самостійною науковою працею. За актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про

присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

професорка закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Лілія ЗУБ

Підпис <u>Зуб Л</u>
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Григоренко Леонід