ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри патологічної та топографічної анатомії
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Дядик Олени Олександрівни

на дисертаційну роботу Гаврилюк Олени Михайлівни на тему:
«**Морфогенез фіброзу і репарації при хронічному стеатогепатині та гепатиті С»,**
представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дисертації

Хронічні захворювання печінки та їх наслідки, цироз та гепатоцелюлярна карцинома, відносяться до провідних причини захворюваності та смертності у цілому світі. Для хворих на цироз печінки характерним є високий ризик розвитку небезпечних для життя печінкової та печінково-ниркової недостатності, портальної гіпертензії, печінковоклітинного раку, який може розвивається на фоні циротичних змін. Але, якщо епідеміологічні показники, які базуються на даних клінічного обстеження, є достатньо розробленими, то аналіз значного аутопсійного матеріалу зустрічається рідше. В той же час, дослідження секційних випадків відкриває деякі додаткові аспекти, а саме - після морфологічного аналізу можливо співставлення прижиттєвого та посмертного діагнозу, його достовірність, уточнюються варіанти перебігу та ускладнення, враховуються пацієнти з клінічно компенсованим та недіагностованим процесом.

Цироз печінки розвивається внаслідок цілої групи хронічних уражень печінки і лікувально-профілактичні заходи залежать у значній мірі від причинного фактору. На сьогодні алкогольний (АСГ), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та вірусний гепатит С (ВГС) відносяться до найчастіших причин розвитку цирозу печінки. При цьому найважливішими процесами, які зумовлюють прогресуючий перебіг цих захворювань є фіброз та репарація з наступною структурною перебудовою органу. Морфогенетичні зміни, вивчення

яких могло би служити підґрунтям для розробки нових методів профілактики і лікування, до теперішнього часу вивчений недостатньо. Тому актуальність теми дисертації не викликає сумніву.

Враховуючи наведені дані, метою роботи було дослідження особливостей фіброзу та репарації при хронічних захворюваннях печінки проведене на основі комплексного аналізу аутопсійного та біопсійного матеріалу та розробка схеми використання морфологічних диференційно-діагностичних критеріїв на пізній стадії алкогольного ураження печінки, неалкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, печінки, серцево-судинної та репродуктивної систем та пухлин системи крові з метою вдосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0108U001134; 2008-2012 р.р.) і «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0113U000205; 2013-2017 рр.).

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №9 від 17.05.08) та республіканською проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ і АМН України (протокол №4 від 13.04.09).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна полягає в тому, що автор в результаті проведених сучасних морфологічних досліджень виділила морфогенетичні варіанти

процесів репарації/фіброзу у печінці, які базуються на комплексній оцінці репаративної регенерації, фіброгенезу та ангіогенезу. Автором доведено на необхідність урахування переважаючого морфо генетичного варіанту репарації та фіброзу при диференційній діагностиці АСГ, НАСГ та ВГС в комплексі ознаками реорганізації тканини, регресії фіброзу та клітинної інфільтрації. Обґрунтована діагностична значимість дуктулярної реакції над іншими ознаками реорганізації тканини печінки Вдосконалено та запропоновано набір напівкількісних показників, які максимально повно та комплексно описують морфологічні зміни тканини печінки на пізній стадії АСГ, НАСГ та ВГС, а також модель їх використання для диференційної діагностики цих захворювань, визначення їх фази та стадії.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи доповнюють та поглиблюють сучасні уявлення про особливості морфогенезу фібротичних та репараційних процесів у хворих на хронічний стеатогепатит та вірусний гепатит С. Теоретичне значення роботи полягає у розробці концепції морфогенезу процесів загоєння та репарації при хронічному гепатиті, вирішенні деяких питань патогенезу та обґрунтуванні схеми використання морфологічних діагностичних критеріїв для диференційної діагностики пізньої стадії НАСГ, АСГ та вірусного гепатиту С. Отримані дисертанткою данні обґрунтовують виділення певних форм фіброзу, етапів реоргаганізації мікроциркуляторного русла при цих формах та пояснюють морфогенетичні варіанти репарації. Одержані автором результати проведеного дослідження можуть бути корисними при написанні навчально-методичної, наукової літератури, в учбовому процесі в медичних навчальних закладах.

Практичне значення результатів дослідження

Запропонована автором модель диференційної діагностики, яка базується на обґрунтованих діагностичних критеріях для оцінки змін у тканині печінки на

пізній стадії АСГ, НАСГ та ВГС може використовуватись у практичній діагностичній роботі лікаря-патологоанатома. Використання діагностичної схеми передбачає лише рутинні патогістологічні методики і може застосовуватись у будь-якій лабораторії, а розроблена оціночна шкала дозволяє визначити фазу та стадію розвитку захворювання.

Кількісні критерії для оцінки процесів репарації/фіброзу при АСГ, НАСГ та ВГС, розроблені на основі морфометричного аналізу результатів гістохімічного та імуногістохімічного фенотипування клітин та елементів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), можуть бути використані для подальшого вивчення пато- та морфогенезу хронічних уражень печінки.

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

Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням сучасних високоінформативних морфологічних методів дослідження, достатньою їх кількістю, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою кількісних величин. Автором було проведено ретроспективне клініко-патоморфологічне дослідження 1237 випадків цирозу печінки, а також комплексний морфологічний аналіз 417 випадків хронічного стеатогепатиту (алкогольного і неалкогольного), вірусного гепатиту С та поєднаних захворювань. Для аналізу факторів патогенезу в роботу доцільно був включений матеріал експериментальних досліджень (60 тварин).

Обґрунтованість та достовірність результатів підтверджені об’єктивними кількісними та напівкількісними показниками, одержаними при використанні комплексу гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних методів з виявленням маркерів фіброгенних клітин (α-SMA), ендотеліоцитів (CD31 та CD34), печінкових клітин попередників (EpCAM), епітеліоцитів з біліарним

фенотипом (CK19), макрофагів (CD68) та телоцитів (CD117) з наступним морфометричним аналізом і статистичною обробкою одержаних даних. Наявні у дисертаційній роботі 70 рисунків та 44 таблиці повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять важливу інформацію.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи у повній мірі відображені у 48 наукових працях, у тому числі 27 статей опубліковані в провідних медичних наукових виданнях України, (з них 5 – у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у зарубіжному науковому виданні (Білорусія). В наукових статтях, опублікованих за темою дисертації, відображено особливості морфогенезу та показано значення морфологічних критеріїв процесів репарації та фіброзу для діагностики пізньої стадії АСГ, НАСГ та вірусного гепатиту С.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація викладена на 414 сторінках (310 сторінок основного тексту). Складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень (чотири), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (всього 510). Список літератури містить 510 джерел, з яких 489 латиницею. Текст дисертації проілюстрований 70 рисунками та 44 таблицями.

В огляді літератури автор детально аналізує сучасне розуміння морфогенезу процесів репарації і фіброзу у печінці, наводить основні морфологічні прояви, які можуть бути виявлені за допомогою різних методів дослідження та окреслює невиявнені питання, що лежать в основі завдань дисертаційної роботи.

У другому розділі автор наводить детальний опис всіх етапів дослідження, використаних при цьому матеріалів та методів.

У третьому розділі результати ретроспективного аналізу автопсійних випадків цирозу печінки показали високу частоту поєднаної патології, тобто випадків, де діагностика є змін в печінці складна та потребує високої фахової підготовки патоморфолога.

У четвертому розділі представлено результати вивчення морфологічних проявів репаративної регенерації, фіброгенезу, ангіогенезу на основі імунофенотипування задіяних клітин та елементів позаклітинного матриксу. Одержані дані дозволили виділити три морфогенетичних варіанти процесів репарації/фіброзу.

У п’ятому розділі на основі аналізу особливостей проявів репарації/фіброзу, тканинної реорганізації, регресії фіброзу та ознак пошкодження/анфільтрації при АСГ, НАСГ та вірусному гепатиті С виділено достовірні морфологічні критерії та запропоновано схему їх застосування при дослідженні тканини печінки на пізній стадії хронічного гепатиту.

У шостому розділі результати експериментальних досліджень показали ефекти впливу на механізми окисного стресу та PPAR-опосередкованої активації печінкових зірчастих клітин, важливих для розвитку фіброгенезу і, частково репаративної регенерації, за умов хронічного профілактичного введення урсодезоксихолевої кислоти та паогілтазону.

У сьомому розділі одержані результати та основні висновки аналізуються з урахуванням даних сучасної літератури, що віддзеркалює новизну отриманих автором даних та їх практичну значущість.

Висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, відповідають поставленій меті, логічно витікають з аналізу отриманих результатів дослідження і послідовно розкривають рішення поставлених завдань. Практичні рекомендації базуються на отриманих наукових даних, підтверджені авторським правом на твір та патентами.

У додатках автором наведено список публікацій за темою дисертації,

відомості про апробацію результатів дослідження на наукових і науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах.

Дисертаційна робота написана грамотно, науковим стилем викладення матеріалу досліджень, положень, висновків і практичних рекомендацій.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Дисертаційна робота Гаврилюк Олени Михайлівни виконана на високому рівні, проте має окремі зауваження та побажання, а саме:

1. По тексту дисертації зустрічаються окремі невдалі стилістичні вирази.

2. Деякі наведені данні сприймаються складно (наприклад, таблиця 4.7, рисунки 5.1, 5.2, 5.3).

Зазначені зауваження не носять принципового характеру, не впливають на якість і науково-практичну цінність проведеного дослідження.

У **порядку дискусії** хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Можлива лі на Вашу думку участь феномену епітеліально-мезенхімальної трансформація в розвитку перицелюлярного та перисептального фіброзу?

2. Які імуногістохімічні маркери Ви вважаєте доцільно використовувати при проведені прижиттєвого дослідження біопсії печінки?

3. Яке значення для подальшій тактиці лікування пацієнта, встановлення прогнозу та перебігу захворювання є виділення та відображення в діагнозі морфогенетичних варіантів процесів фіброзу та репарації?

Висновок про відповідність дисертації поставленим вимогам

Дисертація Гаврилюк Олени Михайлівни та її автореферат оформлені згідно Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Гаврилюк Олени Михайлівни є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій представлено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у розробці концепції морфогенезу процесів репарації та фіброзу при хронічному гепатиті, вирішенні деяких питань патогенезу та обґрунтуванні використання морфологічних діагностичних критеріїв неалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С.

Отримані результати мають як фундаментальне теоретичне, так і практичне значення і, таким чином, дисертація Гаврилюк О.М. є закінченою самостійною науковою працею і за своєю актуальністю, новизною та практичним значенням відповідає п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2915 року та №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора медичних наук, дисертація відповідає спеціальності 14.03.02 — патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри патологічної та
топографічної анатомії
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, професор О.О.Дядик

Підпис професора О.О.Дядик засвідчую: