

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Журавльової Лариси Володимирівни

на дисертаційну роботу Черелюк Наталії Ігорівни

за темою «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є спектром захворювань печінки, пов'язаних з метаболічними та серцево-судинними порушеннями, такими як ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Всесвітня епідемія ожиріння та метаболічного синдрому робить НАЖХП найчастішою причиною хронічного захворювання печінки та другою за значущістю нозологією серед дорослих, які очікують на трансплантацію печінки в США. За оцінками, глобальна поширеність НАЖХП становить 25,24 %, з найвищою поширеністю в Південній Америці (31 %) та на Близькому Сході (32 %), а найнижчою в Африці (14 %).

Слід зазначити, що ожиріння є ключовим предиктором прогресуючого фіброзу печінки (мостового фіброзу [стадія F3] або цирозу печінки [стадія F4]), який пов'язаний із більш ніж 3-кратним збільшенням ризику смертності від усіх причин). Таким чином, своєчасна діагностика фіброзу лікарями, як у первинній медико-санітарній допомозі, так і в спеціалізованих закладах, має важливе значення. Біопсія печінки залишається золотим стандартом діагностики НАЖХП, але така інвазивна процедура не доступна та не показана більшості пацієнтів із НАЖХП. Отже, для діагностики НАЖХП були створені неінвазивні

системи оцінки, практичні рекомендації American Association for the Study of Liver Diseases пропонують використовувати неінвазивні інструменти для прийняття клінічного рішення, наприклад: шкала фіброзу при НАЖХП (NFS), індекс фіброзу (FIB-4) та відношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів (APRI). З цих показників тільки NFS було розроблено для використання у пацієнтів із НАЖХП. FIB-4 спочатку був розроблений для прогнозування фіброзу у пацієнтів з конфекцією вірус імунодефіциту людини / вірусного гепатиту С, тоді як APRI був введений для пацієнтів з хронічним гепатитом С.

На сьогодні дані про застосування біомаркерів фіброзу у пацієнтів з морбідним ожирінням нечисленні. Відомо тільки про дослідження, які включали від 88 до 331 пацієнта і переважно вивчали NFS або шкалу BARD, обидва з яких показали змінну специфічність. Однак, оскільки найвищий ризик НАЖХП та фіброзу печінки припадає на метаболічно хворих осіб, що живуть з ожирінням, у цих популяціях слід спеціально досліджувати неінвазивні біомаркери. Крім того, оскільки оцінки NFS, BARD і FIB-4 значною мірою залежать від індексу маси тіла (ІМТ) як предиктора, неясно, чи може відбутися збільшення хибнопозитивних результатів, коли вони застосовуються в популяціях, які в основному складаються з людей з ожирінням. У жодному дослідженні не порівнювали широкий спектр старих і нових біомаркерів у великій когорті хворих на тлі ожиріння чи надлишкової ваги. Що ще важливіше, вплив ІМТ на показники біомаркерів фіброзу залишається невідомим. Сукупність перебігу хвороб внутрішніх органів завжди привертала увагу науковців та лікарів-практиків, тому що вона зумовлює зміни в клінічній симптоматиці захворювань та потребує нових підходів до лікування. Виходячи з вищевикладеного, актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву, оскільки вона є важливою, перспективною та соціально значущою.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми «Розробити нову технологію персоніфікованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічних порушень» (номер державної реєстрації № 017U003030) 2017 – 2019 р., а також «Розробити шляхи індивідуалізованої корекції метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на підставі вивчення кишкового мікробіому, регуляторних молекул та маркерів системного запалення» (номер державної реєстрації № 0120U000069), що наразі виконується. Черелюк Н. І. є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації.

Дизайн дослідження даної дисертаційної роботи побудований методологічно правильно. Робота виконана на підставі обстеження достатньої кількості хворих, що дозволило об'єктивно продемонструвати зміни досліджуваних показників та оцінити ефективність запропонованої діагностичної схеми. Хворі на НАЖХП ($n = 120$) були розділені в залежності від ІМТ на дві підгрупи: першу підгрупу склали 85 хворих на НАЖХП на тлі ожиріння, другу - 35 хворих на НАЖХП та надлишковою масою тіла; групу контролю склали 20 практично здорових добровольців. Використані методики відповідають поставленим завданням, відображають сучасний методичний рівень досліджень, що дозволило автору отримати статистично достовірні результати, дійти науково обґрунтованих висновків. Дисертантом використані високоінформативні методи досліджень: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та їх вірне тлумачення. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів. Отримані результати проаналізовані у порівнянні з останніми літературними

даними. Викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна роботи.

Вперше в українській популяції проведено комплексну оцінку вмісту основних типів кишкової мікробіоти (КМ) (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, «інших» типів, співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes) у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги та їх кореляцію з рівнями мікроРНК-122, мікроРНК-34а, високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) та фактору некрозу пухлини (ФНП-альфа). Вперше проаналізовано взаємозв'язки складу КМ зі ступенями стеатозу та фіброзу у хворих на НАЖХП, а також із патогенетичними ланками розвитку НАЖХП, зокрема ліпідними та вуглеводними порушеннями. Вперше досліджено доцільність використання визначених параметрів для ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано доцільність включення до плану обстеження хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги поряд з обов'язковими методами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження з метою ранньої діагностики фіброзу визначення відносного складу КМ із розрахунком співвідношення її основних філотипів, активності прозапальних маркерів: вчСРП та ФНП-альфа, а також рівнів мікроРНК-122 та мікроРНК-34а.

Розроблено алгоритм ранньої діагностики фіброзу, який включає поетапне визначення антропометричних показників, цитолітичних, метаболічних параметрів, молекулярно-генетичних та біологічних чинників, що дозволяє стратифікувати хворих до групи, що потребує поглибленого обстеження та інтенсивного лікування.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків), гастроентерологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КХП «Хмельницька обласна клінічна лікарня», КНП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» Рівненської обласної ради, КП «Волинська обласна клінічна лікарня Волинської обласної ради» (м. Луцьк).

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

У ході роботи над дисертацією результати було висвітлено в 19 наукових публікаціях, серед яких 7 статей і 10 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій, як всеукраїнського рівня, так і європейського. Серед публікацій 5 статей представлено у журналах, внесених до переліку фахових видань України, одна стаття – у закордонному виданні, що індексуються наукометричною базою Scopus та одна стаття – в українському виданні, що індексуються наукометричною базою Scopus. Отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 204 сторінках машинописного тексту; складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних результатів, їх аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних літературних джерел, з яких 251 – латиницею, 18 – кирилицею. Робота проілюстрована 44 рисунками та містить 11 таблиць, що дозволяє чіткіше уявити характер змін показників, які вивчалися. За структурою дисертаційна робота Черелюк Н. І. повністю відповідає вимогам ДАК МОН України.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим планом, викладена літературною українською мовою та оформлена відповідно до сучасних вимог.

За структурою дисертаційна робота Черелюк Н. І. відповідає чинним вимогам МОН України. Назва дисертації відповідає її суті. Анотація написана згідно з вимогами, містить інформацію про основні положення дисертаційної роботи. Мета та завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками й практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал, а також прикріплені публікації результатів розділу.

У вступі розкрита актуальність теми й обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

У розділі *«Сучасні уявлення про неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги»* (огляд літератури) представлені сучасні наукові дані стосовно епідеміологічних аспектів, механізмів розвитку та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги, ролі хронічного запалення у формуванні та прогресуванні НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги. Також дисертантка ретельно проаналізувала дані літератури стосовно ролі мікроРНК-122, мікроРНК-34а та КМ в розвитку та прогресуванні НАЖХП у досліджуваних підгрупах. Проведено детальний аналіз сучасного стану проблеми ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги. Таким чином, аналіз

представленого розділу написаний грамотно та свідчить про високе вміння аналізувати наукові дані, більшість з яких роботи іноземних авторів.

У другому розділі *«Матеріал і методи дослідження»* надається загальна характеристика обстежених хворих та наведений розподіл хворих на підгрупи в залежності від ІМТ. Наведено використані у роботі методики та діагностичні процедури, як загальноприйняті, так і сучасні лабораторні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, що дозволило заглибитися у патогенез взаємообтяження вибраних патологій, що робить висновки роботи достовірними та науково обґрунтованими. Цей розділ складається із двох підрозділів. У першому описано клінічну характеристику хворих та дизайн дослідження, а другий присвячений розвідувальному мікробному аналізу у досліджуваної групи пацієнтів.

У третьому розділі *«Клінічні, антропометричні та метаболічні особливості у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги»* Наталія Ігорівна визначила та проаналізувала антропометричні та метаболічні показники, а також особливості клінічного перебігу у хворих на НАЖХП в обох досліджуваних підгрупах.

У четвертому розділі *«Співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги»* дисертанткою проведений аналіз змін вмісту основних філотипів кишкової мікробіоти (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Firmicutes/Bacteroidetes* та інших мікроорганізмів), порівняно отримані показники у хворих в обох підгрупах та групі контролю, проаналізовано виявлені кореляційні взаємозв'язки. Виявлено, що склад КМ за вмістом основних філотипів статистично значуще відрізняється у хворих як I, так і II підгрупи.

У п'ятому розділі *«Вміст сироваткових маркерів запалення, рівнів мікроРНК-122, мікроРНК-34a та їх взаємозв'язок з основними філотипами кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі*

ожиріння та надлишкової ваги» Черелюк Н.І. детально подано результати вмісту сироваткових маркерів запалення, рівнів мікроРНК-122, мікроРНК-34а та проаналізовано їх взаємозв'язок з основними філотипами КМ у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги.

У шостому розділі *«Алгоритм ранньої діагностики фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги»* Черелюк Н. І. був проведений розвідувальний аналіз діагностичних маркерів фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги, визначено, крім традиційних діагностичних факторів (індексу маси тіла, об'єму талії, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтранспептидаза, індекс НОМА, концентрація загального холестерину, та холестерину ліпопротеїдів низької щільності), додаткові – % вісцерального жиру (ВЖ), сироваткові концентрації прозапальних маркерів вчСРП та ФНП-альфа, мікроРНК-122 та -34а, а також співвідношення основних філотипів КМ *Firmicutes/Bacteroidetes*. На основі отриманих даних було створено чотирьох етапний алгоритм ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової маси тіла.

Аналіз та узагальнення результатів автор обґрунтовано підкреслює основні положення дисертаційної роботи. Кінцевим етапом є висновки й практичні рекомендації, які повною мірою відповідають поставленій цілі та задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень. Також Наталія Ігорівна обґрунтовує доцільність застосування розробленого алгоритму ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖП на тлі ожиріння та надлишкової ваги. Таким чином, результати даної дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки можуть бути використані в практичній діяльності терапевтичних та гастроентерологічних відділень.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

Висновки викладені чітко та відображають основні положення дисертаційної роботи, що виносяться на захист. Відповідають поставленим завданням, логічно випливають із результатів проведеної роботи.

Зауваження:

У процесі рецензування дисертаційної роботи принципових зауважень не виникло. На мою думку, у розділі «Методи дослідження» приклад опитувальника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) слід було б віднести в Додатки, щоб не перевантажувати основний зміст. У підрозділі «Рання діагностика фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги» дисертанта описує методи діагностики фіброзу, які всі позначені скороченнями, їх потрібно розшифрувати.

Для продовження наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні запитання:

1. Які патогенетичні зв'язки між кишковою мікробіотою та запальними процесами у хворих на НАЖХП?
2. Чи є обґрунтованими дані про застосування пробіотичних лікувальних засобів для корекції змін кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП?
3. Яка Ваша думка стосовно змін складу кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП з нормальною - масою тіла?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Черелюк Наталії Ігорівни «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення», виконана в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» під керівництвом члена-кореспондента НАМНУ, д. мед. н., проф. Фадеєнко Галини Дмитрівни, що представлена на

здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є самостійною, завершеною працею, в якій одержані нові, науково обґрунтовані результати. За своєю актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Черелюк Н. І. повністю відповідає п. 10 «Вимог до рівня наукової кваліфікаційної роботи» «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 року, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженого наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор Черелюк Наталія Ігорівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри внутрішньої

медицини № 3 та ендокринології

Харківського національного медичного

університету, д. мед. н., проф.

Л. В. Журавльова

