

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету, д.мед.н. Просоленко Костянтина Олександровича на дисертаційну роботу Рождественської Анастасії Олександрівни на тему
«Діагностичне та прогностичне значення калістатину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)
за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми.

Актуальність проблеми коморбідного перебігу захворювань є безсумнівною у сучасній медицині. Частим варіантом коморбідності є поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та гіпертонічної хвороби (ГХ) – одних з найбільш розповсюджених неінфекційних хвороб у світі. Коморбідність НАЖХП та ГХ є особливо серйозною проблемою, що пов'язана з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами. НАЖХП та ГХ мають багато спільних патогенетичних механізмів, які впливають на розвиток і перебіг коморбідності. Доведено, що ці захворювання можуть мати взаємообтяжуючий перебіг. Останнім часом НАЖХП розглядається як мультисистемна хвороба, яка, насамперед, пов'язана з компонентами метаболічного синдрому та асоційована з ураженням серцево-судинної системи. Серед основних спільних механізмів патогенезу НАЖХП та ГХ розглядаються: порушення вуглеводного та ліпідного обміну, інсулінорезистентність, оксидативний стрес та запалення, дисбаланс гормонів жирової тканини, генетичні фактори тощо.

Актуальною задачею залишається пошук діагностично та прогностично значущих лабораторних маркерів для раннього неінвазивного виявлення патологічних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з даною коморбідністю.

Основним біомаркером фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, що описаний в дисертаційній роботі, є калістатин. Згідно з даними авторів, цей ендогенний протеїн переважно синтезується та секретується гепатоцитами та характеризується протизапальними та антифібротичними властивостями, що може свідчити про достатньо високу чутливість та специфічність біомаркера в діагностиці неалкогольного стеатогепатиту. Окрім того, калістатин відіграє важливу роль в регуляції тону судин та підтримці рівня артеріального тиску, що підвищує потенційне значення біомаркера при перебігу захворювань печінки на тлі артеріальної гіпертензії.

Все вищезазначене обумовлює актуальність дисертаційної роботи дисертантки Рождественської А.О. та обґрунтовує вибір тематики дослідження.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертація побудована за класичним принципом, викладена на 210 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, 4 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Текст роботи доповнений 51 таблицею та 37 рисунками. У переліку літератури міститься 213 іноземних та 17 вітчизняних джерел.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Літературний огляд, який складається з 4 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити актуальне розуміння взаємозалежності та взаємовпливу НАЖХП та ГХ, основні сучасні тенденції діагностики НАЖХП та можливості їх використання для прогнозування перебігу НАЖХП у хворих

з супутньою ГХ, доцільність пошуку нових лабораторних маркерів та потенційну роль калістатину як біомаркера фіброзу печінки при НАЖХП.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» авторка описує дизайн дослідження, надає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих, за допомогою чотирьох окремих підрозділів висвітлює загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методики, використані у роботі.

Власні спостереження дисертантки логічно розділені на чотири частини (розділи 3-6). У розділі 3 описано особливості клінічної маніфестації НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ, наведені результати аналізу показників якості життя, антропометричні характеристики досліджуваних груп, зміни лабораторних показників функціонального стану печінки, вуглеводно-ліпідного профілю хворих на НАЖХП, зокрема, на тлі ГХ.

Розділ 4 присвячений висвітленню особливостей морфологічних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та залежностям вираженості даних патологічних процесів від наявності у пацієнтів супутньої ГХ. Авторкою використані різноманітні методи оцінки стану паренхіми печінки, такі як ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ультразвукова стеатометрія та зсувнохвильова еластографія, комплексні неінвазивні тести фіброзу печінки при НАЖХП, що підвищує достовірність та значущість отриманих результатів.

У розділі 5 наведено результати специфічних лабораторних тестів – визначення плазматичних рівнів калістатину, а також інших обраних для дослідження біомаркерів (цитокінів ІЛ-10, ІЛ-1 β та СРП).

Розділ 6 складається з трьох підрозділів, у яких розписані результати факторного та кластерного аналізу отриманих результатів, а також наведені результати мультифакторної прогностичної моделі з використанням досліджуваних біомаркерів. Серед усіх визначених лабораторних параметрів саме плазматичні рівні калістатину проявили найкращі діагностичні

характеристики, що підтверджує правильність припущень, зроблених при плануванні теми дисертаційного дослідження.

Кожний з розділів власних досліджень завершується переліком наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» авторка підбиває підсумки описаних результатів власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, робить наукові припущення та аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана грамотно, літературною українською мовою, у науковому стилі, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречно та вдало доповнюють надану інформацію, покращують її сприйняття, рисунки витримані в єдиному стилі та створюють цілісний візуальний супровід тексту.

Дисертаційна робота є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено прогностичне та діагностичне значення біомаркера калістатина, зокрема, при поєднанні з визначенням інших маркерів (цитокіни інтерлейкін-10 (ІЛ-10) та інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), С-реактивний протеїн (СРП)).

Таким чином, дисертація Рождественської А.О. містить ряд положень, висвітлених авторкою у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку оптимізації діагностики пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практичну ланку охорони здоров'я.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дослідженні дисертанткою доповнене розуміння взаємозв'язку НАЖХП та ГХ, розширені знання щодо впливу супутньої гіпертонії на розвиток змін ліпідного та вуглеводного обміну у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Серед важливих наукових положень роботи варто відмітити підтвердження інтенсифікація структурних та функціональних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за умови прогресування артеріальної гіпертензії, підвищеного ризику ожиріння, розвитку інсулінорезистентності.

У своїй роботі Рождественська А.О. вперше зосереджує увагу на можливостях біомаркера калістатина у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Отримані результати дозволяють поглибити розуміння ролі протейну як протизапального агента в патогенезі НАЖХП та значення калістатина в діагностиці прогресування жирових та фібротичних змін печінки. Також у дослідженні розкрито взаємозв'язок калістатину з іншими протизапальними (ІЛ-10) та прозапальними агентами (ІЛ-1 β та високочутливий СРП), визначено, що зниження рівня калістатину плазми крові пацієнтів з НАЖХП та ГХ з високою діагностичною здатністю свідчить про зміни цитокінового статусу на прозапальний.

Окрема роль в дослідженні відведена вивченню неінвазивних методів визначення тяжкості перебігу НАЖХП, розкриті можливості напівкількісного сонографічного ідентифікатора US-FLI, комплексних тестів FIB-4, NFS та APRI, ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії в діагностиці структурних змін печінки у даної категорії пацієнтів.

Дисертанткою Рождественською А.О. вперше запропоновано використання мультифакторної математичної моделі для оцінки ризику фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ з використанням таких параметрів, як плазматичні рівні калістатину, ІЛ-10, ІЛ-1 β та СРП, що дає змогу удосконалити методи діагностики та ведення пацієнтів з даною коморбідністю.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження, рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження обґрунтовує клінічну необхідність визначення пацієнтам з НАЖХП та ГХ плазматичного рівня калістатину, зокрема, з одночасним дослідженням вмісту цитокінів (протизапального ІЛ-10 та прозапального ІЛ-1 β) та високочутливого СРП. Описана в дослідженні математична модель для прогнозування ризику розвитку та прогресування

фіброзу печінки може бути використана як метод неінвазивної діагностики та критерій ефективності проведеної терапії у пацієнтів з даною коморбідністю.

Результати факторного та кластерного аналізів, описані в роботі Рождественської А.О., дозволяють використовувати нові прогностичні критерії перебігу НАЖХП на тлі ГХ, а саме: стадія гіпертонічної хвороби, ступінь підвищення артеріального тиску, рівні печінкових трансаміназ, плазматичні рівні калістатину та досліджуваних цитокінів, сонографічні маркери гепатомегалії, показники вираженості стеатозу та фіброзу печінки за результатами ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластометрії відповідно. Отримані дані дозволяють індивідуалізувати підхід до пацієнтів з НАЖХП, зокрема, за її коморбідності з ГХ та оптимізувати тактику ведення даної категорії хворих.

Результати дисертаційного дослідження Рождественської А.О. впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я різних регіонів країни, що підтверджено 25 актами впровадження.

Оцінка наукового рівня дисертації, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Рождественської А.О. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 115 хворих, серед яких було 63 хворих на НАЖХП на тлі ГХ та 52 пацієнти з НАЖХП без ГХ, також в дослідження були включені 20 відносно здорових добровольців у якості групи контролю.

У ході вирішення завдань дисертаційного дослідження його авторка використала не тільки загальноприйняті методи рутинного обстеження пацієнтів з НАЖХП, а й ряд сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення калістатину, ІЛ-10, ІЛ-1 β та високочутливого СРП

методом імуноферментного аналізу (ELISA), неінвазивну діагностику НАЖХП за допомогою тестів FIB-4, NFS та APRI, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини з розрахунком напівкількісного ультразвукового індикатора US-FLI, визначення жирових змін печінкової паренхіми за допомогою ультразвукової стеатометрії, визначення ступеня фіброзу печінки методом зсувнихвильової стеатометрії.

Отримані результати були повноцінно статистично оброблені з використанням комп'ютерної програми «Statistica 8.0» та «SPSS 16.0.1» з використанням методів описової статистики, кореляційного, факторного, кластерного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-терапевтів, лікарів-гастроентерологів, які переважно займаються веденням пацієнтів з НАЖХП, зокрема, при коморбідному перебігу захворювання з артеріальною гіпертензією.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць: 8 статей, з них 2 – одноосібно (3 статті – в іноземних журналах, з них 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою «Scopus», 5 – у наукових фахових виданнях України), 12 тез у матеріалах та збірниках тез наукових конгресів (у тому числі 3 тези у виданнях, що індексуються наукометричною базою «Web of Science»). Результати роботи були представлені у вигляді усних та стендових доповідей на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Вибір напрямку дисертаційного дослідження Рождественської А.О. був обґрунтованим, актуальність обраної тематики була доведена за допомогою опису актуальних літературних даних та перспектив подальшого наукового пошуку в даній сфері. Дисертанткою чітко визначена мета, окреслені завдання роботи, підтверджена наукова новизна та практична значущість дослідження.

У ході проведення дослідження авторка послідовно розв'язує поставлені наукові завдання, що підтверджують грамотно та чітко сформульовані висновки.

Науковий рівень, на якому Рождественською А.О. було проведене власне дисертаційне дослідження, глибина опрацювання літературних джерел, логічність та послідовність викладення матеріалу, ступінь обґрунтування висновків дозволяють стверджувати, що дисертантка оволоділа всіма аспектами методології наукової діяльності та здобула необхідні компетентності науковця.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

У проведенні дослідження та написанні тексту дисертаційної роботи Рождественська А.О. дотримувалась всіх правил академічної доброчесності. Відповідно до перевірки сервісом пошуку текстових запозичень «Unichек», рівень оригінальності роботи є достатнім. Отримані результати підтверджують, що рукопис є оригінальною роботою та не містить елементів плагіату.

Зауваження та запитання.

Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту. Аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. При рецензуванні дисертаційної роботи виникло декілька зауважень:

1. Кожний розділ та підрозділ слід доповнити резюме, що підбиває підсумки описаних результатів власних досліджень.

2. У тексті дублюються деякі скорочення в дужках, які мають бути надані тільки після першої згадки повного терміну.
3. Другий висновок надто об'ємний та перевантажений інформацією.

Проте вищезазначені зауваження не відіграють суттєвої ролі, не змінюють загальну позитивну оцінку та не зменшують науково-практичної значущості проведеного Рождественською А.О. наукового дослідження.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Чи не було у досліджених пацієнтів з гіперглікемією виявлено цукрового діабету або порушення толерантності до вуглеводів?
2. За рахунок чого у частини пацієнтів було потовщення та ущільнення стінок жовчного міхура?
3. З чим пов'язана така різниця щодо частоти виявлення порушень сну та емоційної лабільності в основній групі і групі порівняння?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Рождественської Анастасії Олександрівни на тему «Діагностичне та прогностичне значення калістатину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби» є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено діагностичне та прогностичне значення біомаркера калістатину у пацієнтів з НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби.

Робота містить нові, раніше не захищені положення, що науково обґрунтовані та логічно викладені в тексті.

Дисертація оформлена відповідно прийнятим стандартам та відображає особистий внесок авторки у справу оптимізації медичної допомоги населенню при коморбідності двох таких поширених та соціально значущих патологій, як НАЖХП та ГХ.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням

загальноприйнятих методів дескриптивної статистики, кореляційного, факторного, кластерного та регресійного аналізу, що дозволило зробити об'єктивні висновки, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована дисертаційна робота, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), 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 КМУ від 12.01.2022 р. № 44 та «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». Дисертантка Рождественська Анастасія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

професор кафедри

внутрішньої медицини №1 ХНМУ,

д. мед. н.

 К.О. Просоленко



ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:50:57 11.03.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Просоленко К.О._Рождественська.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Просоленко К.О._Рождественська.pdf
Розмір файлу без підпису: 2.9 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПРОСОЛЕНКО КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

П.І.Б.: ПРОСОЛЕНКО КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2888308478

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:50:56 11.03.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000C999C300494AD103

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований