

РЕЦЕНЗІЯ

в.о. завідувача кафедри внутрішніх та професійних хвороб
Харківського національного медичного університету,
д.мед.н., професора Шелеста Бориса Олексійовича
на дисертаційну роботу Рождественської Анастасії Олександрівни на тему
«Діагностичне та прогностичне значення калістатину у хворих на
неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби»,
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)
за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою нозологією серед хронічних захворювань печінки. Згідно з даними численних досліджень, НАЖХП має глобальну розповсюдженість – вона вражає від 17 до 46% дорослого населення у різних країнах світу, визначаючи високий ризик захворюваності і смертності, пов'язаних з печінковою дисфункцією та супутніми метаболічними захворюваннями.

Значну увагу приділяють вивченню питань коморбідності НАЖХП, зокрема, особливостям впливу на перебіг захворювання гіпертонічної хвороби (ГХ), яка виявляється у третини дорослого населення світу та супроводжує НАЖХП приблизно у 30% випадках. Згідно з даними численних досліджень, особливості розвитку НАЖХП та ГХ мають міцний двосторонній зв'язок, і підвищений артеріальний тиск у таких пацієнтів ініціює або прискорює розвиток фібротичних змін печінкової паренхіми та стеатозу печінки.

Гістологічно спектр патологічних змін при НАЖХП має чітку стадійність від стеатозу з доброякісним клінічним прогнозом до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У 30% випадків стеатоз прогресує до

стеатогепатиту, що суттєво погіршує прогноз пацієнтів з НАЖХП. Зважаючи на це, одним з головних завдань під час обстеження таких хворих є своєчасна діагностика стеатозу та фіброзу печінки, визначення ризику прогресування захворювання до НАСГ та прогнозування тяжкості перебігу НАЖХП, зокрема, при її коморбідності з ГХ.

Важливе місце в діагностиці та прогнозуванні важкості перебігу НАЖХП відіграє оцінка ступеня фіброзу печінки. «Золотим стандартом» для підтвердження НАЖХП та визначення стадії захворювання вважається біопсія печінки, однак, через ряд суттєвих недоліків, виникає необхідність пошуку альтернативних неінвазивних методів діагностики НАЖХП. Поряд з методами сонографічної та променевої візуалізації, ультразвукової стеатометрії та транз'єнтної або зсувнхвильової еластографії в клінічній практиці застосовуються розрахункові методи визначення ризику фібротичних змін печінкової паренхіми. Однак пошук лабораторних показників, які відіграють важливу роль в патологічному дисбалансі запальних агентів та прозапальних систем при НАЖХП і можуть слугувати біомаркерами тяжкості перебігу захворювання, залишається актуальним.

Більшість з робіт, присвячених даній проблемі, враховують вплив саме прозапальних маркерів, однак протизапальні протеїни можуть слугувати не менш значущими діагностичними показниками для пацієнтів з НАЖХП, зокрема, на тлі гіпертонії. Ендогенний протеїн калістатин, обраний авторкою в якості провідного біомаркера в дослідженні, бере участь в регуляції печінкових, серцево-судинних та метаболічних функцій. Вважається, що біомаркер має значний потенціал в прогнозуванні тяжкості перебігу НАЖХП з урахуванням особливостей його синтезу та ролі в попередженні запальних, фібротичних та інших патологічних процесів.

Таким чином, тематика дисертаційної роботи Рожественської А.О. є актуальною, а поставлена мета оптимізувати ранню діагностику та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів

системного запалення та стану печінкової паренхіми є значущою та обґрунтованою.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Загальний об'єм дисертації викладений на 210 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, висвітлення матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури займає 26 сторінок та вміщує 230 джерел, з них 213 – англомовних. Робота проілюстрована 37 рисунками та 51 таблицею.

Наукова робота Рождественської А.О. побудована за загальноприйнятим планом. Анотація містить опис актуальності обраної тематики та основні висновки дисертаційного дослідження. У вступі обґрунтовано доцільність проведення даного дослідження, чітко сформульовано мету і завдання роботи, визначено наукову новизну, практичну значущість, особистий внесок, результати впровадження та апробації дослідження.

Літературний огляд складається з чотирьох підрозділів, причому підрозділ 1.3 та 1.4 для покращення логічності та структурованості викладення матеріалу розділені на додаткові підрозділи. Висвітлена в розділі інформація послідовно розкриває сучасний стан проблеми поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки у світі, віддзеркалюють глибоке розуміння автором теми, що вивчається. Дисертантка детально окреслює невирішені питання пошуку ранніх неінвазивних методів діагностики НАЖХП, що має особливо важливе значення при коморбідному перебігу захворювання на тлі ГХ. У підрозділі 1.4 підтверджено важливу роль визначення сироваткових біомаркерів при аналізі тяжкості перебігу НАЖХП, окрема інформаційна частина відведена опису калістатину та його потенційної ролі у патогенезі неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту, що обґрунтовує актуальність обраної теми.

У другому розділі детально наведені матеріали та методи, що були використані при розв'язанні поставлених наукових завдань. У підрозділі 2.1 описаний загальна стратегія, яка була використана для проведення дослідження, підрозділ 2.2 містить характеристику обстеженого контингенту хворих, дисертантка пояснює логічний розподіл пацієнтів на групи та описує базові клінічні параметри обстежених. Розділ завершується повним описом загальноклінічних методів збору інформації, лабораторних та інструментальних тестів, а також обраних підходів статистичної обробки інформації, що були використані в роботі. У розділі зазначені всі деталі, що мають вирішальне значення для глибокого розуміння та практичного відтворення проведеного дослідження.

Результати власних досліджень представлені у чотирьох розділах та містять опис особливостей досліджуваних показників у осіб з НАЖХП на тлі ГХ. Окрему увагу у розділі 3 приділено особливостям перебігу НАЖХП у пацієнтів з супутньою гіпертонічною хворобою, висвітлено параметри фізичного та соціального благополуччя у даної категорії хворих, описано антропометричні характеристики та вплив ризику ожиріння на перебіг вищезазначеної коморбідності, особливості метаболічних процесів у пацієнтів з НАЖХП з ГХ та без неї за даними лабораторних показників. Розділ 4 повністю присвячений висвітленню результатів інструментальних досліджень стану паренхіми печінки у пацієнтів з НАЖХП в залежності від виявлення супутньої ГХ, за допомогою рисунків та таблиць наглядно продемонстровано, що ступінь стеатозу та фіброзу печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП та ГХ є вищою у порівнянні з групою з ізольованим перебігом патології. У розділах 5 та 6 розкривається значення калістатину та інших досліджуваних маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми у діагностиці НАЖХП на тлі ГХ, окремої уваги вартий розділ 6.3 з описом можливостей та переваг використання мультимаркерної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки у даної категорії пацієнтів.

Після опису результатів власних досліджень розташований розділ аналізу та узагальнення отриманих результатів, у якому проведена інтерпретація отриманих даних щодо ролі калістатину у підвищенні ефективності діагностики пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ з використанням передових методів логічно-математичного аналізу, проведено порівняння результатів з літературними даними та зроблено підсумки роботи.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертанткою Рождественською А.О. було сформульовано актуальність обраного напрямку роботи, мету, задачі та напрями реалізації дослідження, визначено дизайн та обрано методології його реалізації.

Рождественською А.О. вперше встановлено суттєве зниження рівнів протизапального протеїну калістатину у пацієнтів з НАЖХП з ГХ та прогресування даних аномалій з поглибленням патологічних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ. Окрім діагностичного значення калістатину також були визначені ролі цитокінів IL-10 та IL-1 β , а також С-реактивного протеїну (hsCRP) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, доведено, що у хворих з даною коморбідністю спостерігається тенденція до змін цитокінового статусу на прозапальний, що може бути сприятливим підґрунтям для визнання даних агентів як діагностично значущих біомаркерів.

Також дисертанткою описані можливості ультразвукової стеатометрії та еластографії зсувної хвилі у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ, визначена важливість тесту стеатозу печінки Ultrasound Fatty Liver Indicator (US-FLI), індексів печінкового фіброзу Fibrosis-4, NAFLD Fibrosis Score та APRI, вперше вивчені взаємозалежності між результатами неінвазивних тестів НАЖХП та калістатином, а також іншими досліджуваними лабораторними маркерами.

Дисертанткою вперше запропонована мультимаркерна модель прогнозування ризику фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ,

виявлені порогові значення калістатину та інших біомаркерів, що відіграють важливе діагностичне значення, підтверджують важливу роль хронічного системного запалення в патогенезі НАЖХП та негативний вплив супутньої ГХ на її перебіг.

Практичне значення отриманих результатів.

Дисертанткою Рождественською А.О. встановлено прогностичне значення калістатину та інших маркерів системного запалення. У роботі описане та обґрунтоване клінічне значення визначення плазматичного рівня калістатину з одночасним дослідженням вмісту цитокінів IL-10, IL-1 β та С-реактивного протеїну у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, розроблений алгоритм визначення тяжкості перебігу патології печінки за допомогою прогностичної моделі.

Також у роботі описані особливі стани, за яких рекомендований лабораторний контроль рівня калістатину, до яких відноситься прогресування ГХ, ризик ожиріння, підвищення рівня лабораторної активності стеатогепатиту, порушень вуглеводного та ліпідного обміну.

Результати апробації роботи підтверджують достовірність сформульованих висновків та розроблених рекомендацій. Отримані дані дозволять лікарям-гастроентерологам, лікарям-терапевтам, сімейним лікарям суттєво підвищити ефективність діагностики пацієнтів з обраним коморбідним станом. Результати дослідження Рождественської А.О. впроваджено в практичну діяльність медичних закладів, що підтверджено відповідними документами.

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

Дисертаційна робота базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі (обстежено 135 осіб – 115 пацієнтів з НАЖХП з супутньою ГХ або без неї та 20 осіб без виявлених патологій у якості групи контролю). Процеси

встановлення діагнозів та розподіл хворих на клінічні групи проводилися відповідно до сучасних принципів та протоколів. Методологічно наукова робота проведена грамотно. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформулювала авторка, достовірно обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, лабораторних методів дослідження (імуноферментний аналіз для визначення рівня калістатину та цитокінів, неінвазивні тести фіброзу печінки Fibrosis-4, NAFLD Fibrosis Score та APRI) та інструментальних методів (ультразвукове дослідження стану печінкової паренхіми з одночасним проведенням ультразвукової стеатометрії та зсувнихвильової еластографії).

Статистична обробка отриманих у дослідженні результатів проводилась за допомогою сучасних пакетів комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2019, Statistica for Windows версії 8.0 та SPSS for Windows версії 16.0.1.

З метою оцінки відповідності даних закону нормального розподілу використовували тест Колмогорова-Смирнова та W-критерій Шапіро-Уїлка, статистичну значущість відмінностей між якісними результатами у групах підтверджували за допомогою χ^2 -критерія Пірсона, відмінності в кількісних ознаках – з використанням U-критерію Манна-Уїтні та ANOVA. Факторний аналіз був проведений методом головних компонентів, а кластерний – за допомогою алгоритму k-середніх. При побудові математичних моделей дисертанткою був використаний метод логістичної регресії. Застосовані статистичні методи обумовили достатню достовірність даних, на основі яких авторка обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації.

Дані дослідження, які отримала авторка, ретельно проаналізовані та співставлені з останніми даними фахової зарубіжної та вітчизняної літератури.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науково-дослідних роботах, так і в лікувальній практиці при веденні пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях.

Загальний обсяг публікацій, в яких висвітлено основні результати дисертаційного дослідження, є достатнім: усього опубліковано 20 робіт, які представлені 8 статтями та 12 тезами доповідей. Одна зі статей опублікована у журналі, що індексуються в Scopus, 2 – у іноземних журналах; 11 тез опубліковані в іноземних матеріалах та збірниках наукових конференцій та конгресів. Результати проведеного дослідження були оформлені у вигляді усних доповідей та стендових робіт та були представлені на наукових заходах.

Наведені публікації розкривають зміст дослідження, проведеного в рамках дисертаційної роботи, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації є логічними та конкретними.

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

Здобувачкою було визначено тему, сформульовано мету, завдання та основні напрями реалізації дисертаційної роботи, розроблено дизайн та методології виконання дослідження. Рождественською А.О. були проведені огляд сучасної наукової літератури та патентно-інформаційний пошук для дослідження актуального стану проблеми, а також комплексний аналіз клінічного значення калістатину та інших біомаркерів у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, визначено актуальність та перспективність обраної тематики, сформульовано мету та задачі роботи, розроблено дизайн дослідження.

У ході проведення дослідження авторка досягає поставленої мети за допомогою розв'язання наукових завдань, послідовно описує отримані результати, проводить аналіз отриманих даних та формулює логічні висновки.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Робота написана на високому науковому рівні, матеріал в дисертації викладений логічно, чітко та послідовно.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Дисертаційне дослідження Рожественської А.О. проведене згідно з правилами академічної доброчесності. Кількість запозичень, виявлена під час перевірки роботи Рожественської А.О., є незначною й не перевищує загальноприйнятого стандарту, вони є слушними, обгрунтованими, належно оформленими, й таким чином не є академічним плагіатом, робота визнана незалежною і може бути рекомендована до захисту.

Зауваження та запитання.

Оформлення дисертації відповідає вимогам щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту. Отже, аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність напряму наукового дослідження. Принципових зауважень не виявлено, але є декілька уточнень, які не применшують вклад дисертантки в процес виконання поставлених наукових завдань та не впливають на науково-практичну значущість роботи:

1. Виділення окремого підрозділу 1.4.1 не було необхідним, враховуючи, що подальшого розподілу підрозділу 1.4 на змістові блоки немає.

2. В деяких таблицях, які відображають кореляційні зв'язки (наприклад 3.3.5 та 3.3.6) розмір шрифту зменшений, що дещо ускладнює сприйняття інформації. Було б краще окремо представити статистично значущі кореляційні зв'язки з цих таблиць у вигляді рисунків (схем) задля більшої наглядності.

3. У роботі зроблений ґрунтовний та всебічний огляд сучасної літератури, при цьому переважна більшість включає закордонні публікації, бажано було б залучити до огляду більше вітчизняних праць при наявності останніх.

При рецензуванні роботи виникли запитання, відповіді на які бажано отримати під час наукової дискусії:

1. Чому в дослідженні у деяких пацієнтів виявилися ознаки абдомінального ожиріння, при тому, що ожиріння було критерієм виключення?

2. За рахунок чого, на Вашу думку, шкала індикатора жирової хвороби печінки US-FLI дозволяє диференціювати простий стеатоз печінки й стеатогепатит, та які переваги, практична цінність даного методу?

3. За результатами роботи виявлено, що калістатин є статистично значущим маркером фіброзу печінки, при цьому у пацієнтів з коморбідністю вплив калістатину як діагностичного показника був сильніший порівняно до пацієнтів без поєднаної патології, як Ви це можете пояснити?

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», представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є закінченою самостійною кваліфікаційною роботою, у якій наведено результати наукового дослідження з оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми.

Робота містить теоретично на практично значущі положення з високим рівнем наукової новизни, що логічно та послідовно викладені в рукописі.

Робота оформлена відповідно до загальноприйнятого стандарту та свідчить про вагомий особистий внесок дисертантки у практичну ланку охорони здоров'я, а саме у розвиток підходів до ведення пацієнтів з поєднанням двох широко поширених неінфекційних захворювань – неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що рецензована дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає сучасним 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, висунутих до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». Таким чином, авторка представленої роботи Рождественська А.О. заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD).

Рецензент:

в.о. завідувача кафедри

внутрішніх та професійних хвороб ХНМУ,

д. мед. н., професор

Б.О. Шелест



ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:50:49 13.03.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Шелест_Б.О._Рождественська.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.5 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Шелест_Б.О._Рождественська.pdf
Розмір файлу без підпису: 3.3 МБ

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

Підписувач: ШЕЛЕСТ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ

П.І.Б.: ШЕЛЕСТ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 3052417694

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:50:47 13.03.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 2B6C7DF9A3891DA104000000F738C000132B6B03

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