

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, заступника директора з наукової роботи
Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України» Колеснікової Олени Вадимівни
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 подана до Разової
спеціалізованої вченої ради при Харківському національному медичному
університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)
за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота Рождественської А.О. присвячена вирішенню одного з актуальних питань внутрішньої медицини – оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми.

Неалкогольна жирова хвороба печінки вражає у середньому близько 25% дорослого населення світу. За останні десятиліття було визначено, що НАЖХП не тільки характеризується стадійним перебігом з прогресуючим підвищенням ризику смертності, але також є мультисистемним захворюванням. Є переконливі докази того, що НАЖХП визначає значно вищу частоту кардіоваскулярних захворювань з розвитком ускладнень, незалежно від наявності інших факторів ризику серцево-судинних патологій. Значна увага приділяється тісному взаємозв'язку між НАЖХП та гіпертонічною хворобою, яка вражає близько 30% дорослого населення світу. Останнім часом у фокусі наукової спільноти знаходиться питання раннього виявлення фібротичних змін печінки при НАЖХП, причому перевага надається неінвазивним методам, які потенційно могли б замінити «золотий стандарт»

діагностики захворювання – біопсію печінки. Тому активно проводяться пошуки нових сироваткових та плазматичних біомаркерів для неінвазивної діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП.

Калістатин (калікреїнзв'язуючий протеїн) є нещодавно ідентифікованим членом сімейства інгібіторів серинової протеази, який синтезується та експресується переважно у печінці. Цей протеїн підтримує рівень артеріального тиску, проявляючи протизапальну, антиоксидантну та антифібротичну дію. Дослідження підтверджують, що калістатин може бути ефективним біомаркером для раннього виявлення фіброзу печінки при різних захворюваннях печінки.

Таким чином, проблема, якій присвячена дисертація, є актуальною, своєчасною, її вивчення сприятиме розширенню даних щодо стану протизапальних систем та запальних механізмів у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, індивідуалізувати підходи до визначення ризику розвитку й прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з даною коморбідністю для прогнозування ризику ускладнень з метою їх попередження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Тема дисертації була затверджена на засіданні Вченої ради Харківського національного медичного університету (протокол №10 від 25.10.2018 р.).

Матеріали проведеного клінічного дослідження в рамках роботи були схвалені комісією з етики та біоетики ХНМУ (протокол №3 від 02.11.2022 р.). Членами комісії було підтверджено, що дослідження проводилось з дотриманням загальноприйнятих етичних стандартів, сучасних принципів проведення клінічних досліджень, а процедури залучення учасників та отримання інформованої згоди відповідають біоетичним нормам міжнародного та національного законодавства.

Наукова новизна представлених результатів дослідження.

У роботі Рождественської А.О. вперше доведено значуще зниження протизапальної активності калістатину у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, зокрема, при поглибленні жирових та фібротичних змін печінки, що свідчить про важливу роль біомаркера у якості предиктора прогресування НАЖХП у пацієнтів з даною коморбідністю.

Наукові положення дисертаційної роботи доповнюють наукові дані щодо зниження рівнів інтерлейкіну-10 з одночасним підвищенням активності інтерлейкіну-1 β та високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ. Уперше виявлений взаємозв'язок калістатину та вищезазначеними цитокінами, доведено, що зниження рівня калістатину в плазмі крові свідчить про зміни цитокінового статусу на прозапальний у даної когорти пацієнтів.

Також результати досліджень Рождественської А.О. визначають важливість ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії, тестів US-FLI, FIB-4, NFS та APRI в комплексі неінвазивної діагностики структурних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП. Серед представлених результатів роботи також варто підкреслити доповнення концепції взаємозв'язку НАЖХП та ГХ, розширення розуміння порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму у пацієнтів з НАЖХП під впливом супутньої ГХ. Виначені в роботі результати кореляційного аналізу підтверджують інтенсифікацію структурних та функціональних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за умови прогресування гіпертонічної хвороби, наявності підвищеного ризику ожиріння та інсулінорезистентності, що доповнює знання про НАЖХП як компонент метаболічного синдрому.

У дисертаційному дослідженні Рождественської А.О. вперше запропоновано використання визначення плазматичних рівнів калістатину як неінвазивного тесту для визначення ризику розвитку й прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, а для підвищення діагностичної специфічності та чутливості – з

одночасним визначенням інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП. Отримані результати дозволяють удосконалити методи виявлення фібротичних змін печінкової паренхіми на ранніх стадіях у пацієнтів з даною коморбідністю та прогнозувати ризики ускладнень НАЖХП з метою їх подальшого попередження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

У своїй роботі Рождественська А.О. обґрунтувала клінічну необхідність визначення плазматичного рівня калістатину з одночасним дослідженням вмісту цитокінів інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП для пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, що значно розширює традиційні знання щодо лабораторної діагностики даного захворювання печінки, зокрема, за умови його коморбідного перебігу. Також дисертанткою доведений зв'язок біомаркерів з порушеннями вуглеводного та ліпідного метаболізму, структурними та функціональними змінами печінки, а також аргументоване значення біомаркерів як методів неінвазивної діагностики для прогнозування перебігу НАЖХП у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

Здобувачкою запропонований метод стратифікації ризику фіброзування печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за допомогою таких прогностичних критеріїв, як ступінь та стадія гіпертонічної хвороби, вміст АЛТ та АСТ, плазматичних рівнів калістатину, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП, ознаки гепатомегалії за даними сонографії та показник жорсткості печінкової паренхіми за даними зсувнохвильової еластографії, що дозволить оптимізувати індивідуальний підхід до ведення таких пацієнтів.

Мультифакторна математична модель прогнозування ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки за допомогою визначення плазматичних рівнів калістатину, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, описана Рождественською А.О., має високий потенціал в сфері поліпшення діагностики структурних змін печінки та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

Результати дисертаційного дослідження Рожественської А.О. впроваджено в клінічну роботу таких закладів охорони здоров'я, як: КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського», КНП «Хмельницька обласна лікарня», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка», що підтверджують 25 актів впровадження.

Рекомендації щодо практичного використання результатів дисертації.

Отримані в роботі Рожественської А.О. результати дозволяють удосконалити механізми виявлення когорти осіб для проведення профілактичних заходів, індивідуалізації діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ, оптимізувати лікувальну тактику у кожному конкретному випадку, знизити ризик розвитку ускладнень, покращити якість життя у пацієнтів з даною коморбідністю.

Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ за допомогою визначення плазматичних рівнів калістатину, інтелейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП як вагомих прогностичних маркерів фіброзу в практичній сфері сприятиме поліпшенню діагностики структурних змін печінки та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-гастроентерологів та терапевтів, які переважно фокусуються на коморбідному перебігу патологій.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертаційна робота Рожественської А.О. викладена українською мовою на 210 сторінках друкованого тексту. Дисертація написана у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт та складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження з клінічною характеристикою обстежених пацієнтів, розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та

практичних рекомендацій. Робота проілюстрована 37 рисунками та містить 51 таблицю, перелік використаної літератури містить 230 джерел, 213 яких – іноземні.

У вступі чітко обґрунтована актуальність та вибір напрямку дисертації, мета та завдання роботи, наукова новизна, практична значущість дослідження.

Розділ 1 присвячено огляду літератури, він складається з чотирьох підрозділів, деякі з яких також логічно розділені на підтеми. У огляді літератури дисертантка розкриває сучасний погляд на НАЖХП, зокрема, при коморбідному перебігу патології на тлі гіпертонічної хвороби, особливості діагностики жирового гепатозу з акцентом на неінвазивні методики. Авторка описує актуальність даної проблеми та аргументує важливість пошуку нових лабораторних маркерів для індикації фіброзу печінки при НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту. Значну увагу присвячено ролі калістатину в патогенезі НАЖХП на тлі ГХ та його потенційному значенню як біомаркера при даній коморбідності. При написанні даного розділу були використані сучасні джерела інформації переважно зарубіжного походження.

Розділ 2 присвячено опису матеріалів та методів дослідження, зокрема, окреслений дизайн дослідження, надана клінічна характеристика обстеженого контингенту пацієнтів, у пункті 2.3 за допомогою відповідних підрозділів детально розписані методи обстеження, що були використані під час проведення дисертаційного дослідження. Загальна характеристика хворих доводить репрезентативність статистичної вибірки, що дає можливість релевантного аналізу даних та співставлення отриманих результатів.

Розділ 3 вміщує результати власних досліджень щодо клінічних особливостей перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби та складається з 3 підрозділів. У підрозділі 3.1 детально описані результати оцінки якості життя пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявності супутньої ГХ та стану печінкової паренхіми у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Підрозділ 3.2. містить інформацію щодо антропометричних особливостей обстежених пацієнтів, аналіз впливу надлишкової маси тіла та інших маркерів ризику ожиріння у пацієнтів з

НАЖХП на вираженість структурних змін печінкової паренхіми, зокрема, при коморбідному перебігу захворювання з ГХ. У підрозділі 3.3 авторкою надані дані, що описують варіабельність показників ферментативної активності печінки, наведений розподіл пацієнтів за лабораторною активністю неалкогольного стеатогепатиту, описані особливості ліпідного та вуглеводного метаболізму та кореляції визначених показників з іншими клініко-лабораторними параметрами у пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявності супутньої ГХ.

Розділ 4 розділений на три підрозділи та присвячений опису результатів дослідження структурних змін печінкової паренхіми у пацієнтів з даною коморбідністю, зокрема, на підставі ультрасонографічних даних з визначенням кількісних та якісних ознак, ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки US-FLI, неінвазивних тестів фіброзу печінки NFS, FIB-4 та APRI, даних ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії.

Розділ 5 розділений на два змістовні блоки, в яких описані результати дослідження плазматичних рівнів калістатину та інших біомаркерів (інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β , вчСРП) у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, наведені дані, що вказують на потенціал калістатину у визначенні жирових та фібротичних змін печінки у даної когорти пацієнтів.

У розділі 6 авторкою наведені основні результати проведених факторного, кластерного та регресійного аналізів, що підтверджують важливе значення калістатину у прогнозуванні фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, зокрема, за допомогою запропонованої математичної моделі на базі визначення плазматичних рівнів калістатину, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вчСРП.

Після трьох розділів власних досліджень здобувачка змістовно узагальнює та підводить підсумки наведених у роботі результатів, обґрунтовуючи найважливіші факти і положення, висловлює пропозиції щодо подальшого вивчення проблеми.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала Рождественська А.О., обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних та високоінформативних методів обстеження пацієнтів.

Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Рождественської А.О. підкріплені достатнім обсягом загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 115 пацієнтів та 20 відносно здорових представників групи контролю.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення калістатину, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-1 β та вЧСП методом імуноферментного аналізу, оцінку показників вуглеводного та ліпідного метаболізму, розрахунок неінвазивних тестів фіброзу печінки, проведення ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії усім пацієнтам, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням методів описативної статистики, кореляційного, факторного, кластерного та регресійного аналізу, побудови ROC-кривих за допомогою пакетів прикладних програм "STATISTICA 8.0." (StatSoft Inc.) та "SPSS 16.0.1 for Windows" (SPSS Inc.).

Висновки та практичні рекомендації в роботі Рождественської А.О. чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Вищезазначене є підставою вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і

достовірні. Представлені у дисертаційній роботі висновки та практичні рекомендації логічні, послідовні і конкретні.

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

У дисертаційній роботі Рождественської А.О. міститься чітко обґрунтований вибір напрямку дисертації, доведена актуальність даної тематики, визначена мета та завдання роботи, наукова новизна, практична значущість дослідження.

Основні завдання наукового дослідження, визначені здобувачкою під час планування дисертаційної роботи, були повністю виконані у ході проведення дослідження, що знайшло відображення у висновках.

Аналіз виконаного дисертаційного дослідження доводить, що Рождественською А.О. здобуто необхідні теоретичні знання, уміння, навички та компетентності, достатні для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та дослідницько-інноваційної діяльності. Дисертантка глибоко оволоділа методологією наукової діяльності, а також провела власне наукове дослідження, результати якого мають новизну, теоретичне та практичне значення.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача.

Науковий рівень дисертаційної роботи Рождественської А.О. повністю відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Рождественської А.О. є змістовною, складається зі вступу, огляду літератури, опису методів дослідження з клінічною характеристикою обстежених хворих, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Викладення інформації в роботі є послідовним та логічним.

За темою дисертації опубліковано 20 наукових робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, 3 статті – в іноземних журналах, з них 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою “Scopus” та 12 тез, з них 3 тези у виданнях, що індексуються наукометричною базою “Web of Science”.

Публікації здобувачки підготовлені на високому науковому рівні, статті та тези містять аналіз наукових проблем в межах тематики дисертації, опис методів і результати їх дослідження, наприкінці кожної роботи наведені науково обґрунтовані, логічні та послідовно викладені висновки.

Результати роботи були представлені на міжнародних та національних конгресах і конференціях. Опубліковані роботи всебічно відображають та розкривають зміст проведеного дослідження.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Дослідження Рождественської Анастасії Олександрівни проведене з дотриманням усіх принципів академічної доброчесності. Дисертаційна робота була перевірена автоматизованим сервісом пошуку плагіату Unicheck, за результатами перевірки унікальність роботи визначена на рівні 88,1%. З результатом звіту подібності щодо роботи, згенерованого системою виявлення схожості, ознайомлена. Дисертація Рождественської А.О. визнана оригінальною роботою, яка не містить елементів академічного плагіату.

Дискусійні положення та зауваження.

Принципових недоліків щодо інтерпретації автором результатів дослідження та оформлення дисертаційної роботи не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, що не зменшують наукової значущості проведеного дослідження:

1. Враховуючи, що представлена дисертаційна робота є глибоким аналізом ранніх маркерів і прогностичних факторів, для більш повного розуміння ролі калістатину у групі пацієнтів на НАЖХП та ГХ було б цікаво проаналізувати цей показник залежно від ступеню кардіоваскулярного ризику.
2. Враховуючи, що дисертаційна робота представляє багатофакторну прогностичну модель формування фіброзу печінки у пацієнтів НАЖХП та ГХ, було б гарним ілюстративним доповненням демонстрація клінічного прикладу з оцінкою ймовірності настання фібротичних змін у печінці у конкретній клінічній ситуації.

У порядку дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. З чим на Вашу думку пов'язана наявність більш виражених ознак фібротичних змін в печінці у хворих на НАЖХП в поєднанні із гіпертонічною хворобою?
2. За результатами факторного аналізу Вами доведено 5 головних компонент, що впливають на перебіг НАЖХП за наявності ГХ, серед яких немає показника інсулінорезистентності, чим Ви це можете пояснити?
3. Чи відзначалися у Вашому дослідженні коливання рівня калістатину залежно від віку, оскільки відомо, що калістатин - ендогенний білок із захисною дією на судини і розглядається як потужний інгібітор судинного старіння?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Таким чином, дисертаційна робота Рождественської А.О. 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 завершеною, самостійною, кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ за допомогою визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення калістатину, маркерів системного запалення та стану печінкової паренхіми.

Робота містить нові науково обгрунтовані положення, які не були представлені до захисту раніше. Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що 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 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», а здобувач заслуговує присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Офіційний опонент,

заступник директора з наукової роботи

ДУ «Національний інститут терапії

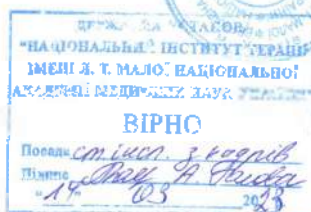
імені Л.Т.Малої НАМН України»,

д. м. н., професорка



О.В. Колеснікова

О.В. Колеснікова



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:02:48 14.03.2023

Назва файлу з підписом: Відгук_Колеснікова О.В._Рождественська.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 929.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук_Колеснікова О.В._Рождественська.pdf
Розмір файлу без підпису: 1.0 МБ

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

Підписувач: КОЛЕСНИКОВА ОЛЕНА ВАДИМІВНА

П.І.Б.: КОЛЕСНИКОВА ОЛЕНА ВАДИМІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2666915826

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:02:48 14.03.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 2B6C7DF9A3891DA104000000A2D43F008C9B5203

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