РЕЦЕНЗІЯ

рецензента – завідувачки кафедри морфології,
клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
доктора медичних наук, професора **Дядик Олени Олександрівни**
на дисертаційну роботу **Чеверди Тетяни Леонідівни**
на тему: «Клінічна роль порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу»,
на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»)

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Цукровий діабет (ЦД) на сьогоднішній день є одним із найбільш розповсюджених захворювань в світі. Серед пацієнтів із ЦД значна питома вага належить хворим із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), кількість таких пацієнтів продовжує невпинно зростати, як в Україні, так і у світі в цілому. При ЦД2 виникають ураження багатьох органів і систем, зокрема шлунково-кишкового тракту, що патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Епідеміологічні дані свідчать про часте поєднання ЦД2 і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). При такій комордідності НАЖХП має більш агресивний перебіг та суттєво підвищується ризик серцево-судинних ускладнень.

Значну роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП мають порушення кишкової мікробіоти, зокрема кишковий дисбіоз та синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР). Відомо, що зміни кишкової мікробіоти впливають на розвиток ожиріння і ЦД2. Однак, механізми такого впливу вивчені недостатньо. Порушення кишкової мікробіоти у пацієнтів з НАЖХП і ЦД2

може не діагностуватись, а тому лікування таких хворих не завжди своєчасне і ефективне. У зв'язку з цим удосконалення діагностики і підвищення ефективності лікування пацієнтів з НАЖХП і ЦД2 з урахуванням змін кишкової мікробіоти, яким присвячене дисертаційне дослідження Чеверди Т.Л. є актуальним та важливим, як з наукової, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи) (№ державної реєстрації 0119U101507). Дисертант є виконавцем фрагменту даної роботи.

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Здобувачем здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з доказової медицини за обраною темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, сформовано групи спостереження, виконано клінічне обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, аналіз і узагальнення результатів, сформовані відповідно до мети та завдань висновки, запропоновані практичні рекомендації, впроваджено в клінічну практику розробки наукового дослідження. Участь здобувача в опублікованих у співавторстві працях є провідною і полягає у формулюванні мети, завдань та методології дослідження, підборі та обстеженні хворих, аналізі результатів, підготовці матеріалів до друку.

Ступінь достовірності результатів проведених досліджень, висновків та рекомендацій, що викладені у дисертації

Робота виконана на високому науковому і методичному рівнях. Наукові

положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на результатах, отриманих при обстеженні 122 пацієнтів (61 пацієнт із поєднанням НАЖХП та ЦД2, 31 пацієнт із НАЖХП без діабету, 30 пацієнтів із ЦД2 без жирової хвороби печінки). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Усім учасникам дослідження проводилися сучасні методи обстеження: клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі. Достовірність даних підтверджена, окрім достатнього обсягу спостережень, використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних.

Дослідження, проведені дисертанткою, узгоджені Комісією з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Комплексний підхід до діагностики порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з НАЖХП та ЦД2 був застосований вперше: за допомогою водневих дихальних тестів вивчена частота СНБР, а за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та посіву калу – склад мікрофлори товстої кишки. Вперше досліджено клініко-біохімічні особливості перебігу та функціональний стан печінки залежно від виду порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 із застосуванням ^{13}C метацетинового дихального тесту. Вперше обґрунтовано доцільність цілеспрямованого виявлення та лікування порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 із використанням селективного кишкового антибіотика рифаксиміна та/чи мультикомпонентного пробіотика.

Практичне значення одержаних результатів дослідження

На підставі проведеного комплексного дослідження суттєво доповнені існуючі наукові уявлення про роль порушень кишкової мікробіоти (кишкового

дисбіозу і СНБР) у хворих на НАЖХП та ЦД2, що дозволяє своєчасно проводити діагностику та корекцію цих порушень.

Результати дослідження пропонується використовувати у практичній діяльності лікарів-терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів, сімейних лікарів, а також у навчальному процесі закладів вищої освіти у галузі охорони здоров'я.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 190 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до існуючих вимог, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 220 наукових праць (зокрема 18 – кирилицею, 202 – латиницею). Дисертація ілюстрована 44 рисунками та 41 таблицею, що дозволяє вільно орієнтуватися у її тексті.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення дослідження, формулює мету та завдання роботи. У вступі відображено особистий внесок автора і представлені дані щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

В аналітичному огляді літератури розкриваються сучасні уявлення на епідеміологію, етіопатогенез та клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки, можливі механізми взаємовідносин між НАЖХП, кишковим дисбіозом та синдромом надлишкового бактеріального росту. Розглянуті сучасні напрямки лікування НАЖХП при ЦД2.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» подана загальна клінічна характеристика обстежених хворих. Вказані матеріали і методи дослідження (клінічні, лабораторні та інструментальні), за допомогою яких досягнута мета і

виконані поставлені завдання дослідження. Представлені методи лікування та оцінка їх ефективності.

У третьому розділі розглянуті клінічні, біохімічні, ультразвукові та функціональні особливості хворих з НАЖХП та ЦД2. Надана клінічна характеристика хворих, розподіл обстежених за віком та статтю, антропометричними показниками, тривалістю та особливостями перебігу ЦД2. Проаналізовані основні лабораторні показники, що відображають функціональний стан печінки, ліпідний та вуглеводний обміни. Також вивчена сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП та ЦД2.

Четвертий розділ присвячений особливостям перебігу НАЖХП у хворих на ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки. Проведена оцінка основних факторів ризику НАЖХП, проаналізовані клінічні особливості перебігу НАЖХП та ЦД2 у пацієнтів різних груп, відмінності у функціональному стані печінки в основній групі та групі порівняння, обстеження детоксикаційної функції печінки за допомогою ^{13}С-метацетинового дихального тесту. Проведено порівняння показників ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки.

У п'ятому розділі представлені результати вивчення частоти та клінічних особливостей кишкового дисбіозу (за даними мікробіологічного дослідження калу) та синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на НАЖХП. Проведена оцінка відсоткового вмісту основних філотипів кишкових мікроорганізмів, а також інших представників. Встановлено, що у міру прогресування НАЖХП частота та тяжкість дисбіотичних розладів зростала. За даними H_2-лактулозного дихального тесту СНБР спостерігався значно частіше в основній групі, ніж у групі порівняння. Показано, що супутній СНБР може впливати не тільки на клінічні прояви НАЖХП, але й на функціональний стан

печінки, показники ліпідного обміну, вираженість накопичення жиру в гепатоцитах і ступінь жорсткості печінки (за даними еластографії).

У шостому розділі проаналізована ефективність антибактеріальної та пробіотичної терапії в лікуванні НАЖХП у хворих з ЦД2. Послідовне застосування рифаксиміну і мультипробіотика, порівняно з ізольованим застосуванням мультипробіотика, дозволило не тільки суттєво змінити склад тонко- і товстокишкової мікрофлори, але й зменшити вираженість цитолізу гепатоцитів, стеатозу печінки та порушень вуглеводного обміну.

На підставі аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження сформульовано висновки та практичні рекомендації, які відповідають меті та завданням наукової роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 20 публікаціях, зокрема 10 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 5 статей в інших виданнях України, 1 стаття у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – у науковому періодичному виданні іншої держави; 3 тезові доповіді, опубліковані в збірниках та матеріалах науково-практичних конференцій та міжнародних медичних конгресів.

Впровадження наукових досліджень у практику

Основні наукові і практичні положення результатів дослідження впроваджені у клінічну практику лікарів-гастроентерологів, терапевтів, ендокринологів, сімейних лікарів ТОВ «КЛІНІКА ОКСФОРД МЕДІКАЛ» м. Київ, а також у навчальний процес на кафедрі терапії і геріатрії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях та міжнародних медичних конгресах.

Зауваження і запитання

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи Чеверди Тетяни Леонідівни немає.

Разом з тим слід відмітити непринципові недоліки: окремі орфографічні і стилістичні помилки; також доцільно було б конкретизувати висновки, оскільки вони досить великі.

Під час рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. Планували Ви проводити пацієнтам з ознаками стеатозу печінки біопсію печінки?
2. На Ваш погляд, доцільно рекомендувати призначення рифаксиміну та/або високодозованого мультиштамового пробіотика пацієнтам з НАЖХП та ЦД2 з профілактичною метою задля попередження виникнення порушень кишкової мікробіоти?

Висновок

Дисертаційна робота Чеверди Тетяни Леонідівни на тему: «Клінічна роль порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу» за своєю актуальністю, науковою новизною, висновків, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, достатньою повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку

проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»).

Рецензент:
завідувачка кафедри морфології,
клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор **Олена ДЯДИК**