

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділу діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» Соколової Любові Костянтинівни 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», представлену для розгляду у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.146, утворену у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і затверджену на засіданні вченої ради (протокол № 3010 від 27.06.2024 р.) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»)**

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає провідну позицію серед захворювань печінки. За оцінками експертів, близько 1 млрд населення планети страждає від цієї хвороби. Частота НАЖХП серед дорослого населення залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної належності становить 17-46%. Це відповідає поширеності метаболічного синдрому і його компонентів, які підвищують ризик розвитку тяжкої форми захворювання. Актуальні дані щодо поширеності і захворюваності на НАЖХП в Україні відсутні, оскільки НАЖХП не введена в статистичні звітні форми.

НАЖХП тісно пов'язана зі станами, яким притаманні низькоінтенсивне запалення та інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність – рушій прогресування НАЖХП, а наявність у пацієнта цукрового діабету (ЦД) передбачає можливість прогресування ураження печінки до запущеного фіброзу.

Відомо, що 66% хворих на ЦД або ожиріння старше 50 років страждають на неалкогольний стеатогепатит з фіброзом.

На думку більшості дослідників, найвищий ризик розвитку стеатозу печінки в осіб із ожирінням, ЦД, атеросклерозом та іншими метаболічними порушеннями. З урахуванням епідемії ожиріння, що часто починається уже в дитячому віці, збільшення кількості випадків ЦД2 та інших факторів прогнозується зростання поширеності НАЖХП разом із часткою хворих із запущеними формами. Це відображається на витратах на охорону здоров'я.

Дослідження останніх років свідчать про те, що важливу роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП, особливо на фоні ЦД, можуть відігравати порушення кишкової мікробіоти, зокрема кишковий дисбіоз та синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР). Тому останнім часом інтенсивно вивчають роль модуляції кишкової мікробіоти у лікуванні НАЖХП шляхом призначення пребіотиків, пробіотиків чи еубіотиків. Дуже мало досліджень, присвячених ефективності антибіотикотерапії у лікуванні дисбіозу при НАЖХП.

Незважаючи на суттєве розширення уявлень щодо діагностики, лікування НАЖХП, особливо у поєднанні з ЦД2, багато питань залишаються дискусійними. Тому дисертаційне дослідження Чеверди Т.Л. є актуальним і представляє значний науковий і практичний інтерес.

#### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами та темами**

Дисертаційна робота Чеверди Т.Л. 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).

#### **Особистий внесок в отриманні наукових результатів**

Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук,

аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з доказовою базою за обраною темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, сформовано групи спостереження, виконано клінічне обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Вона особисто виконала весь обсяг клінічної роботи: відбір, обстеження, лікування та динамічне спостереження пацієнтів. Дихальні тести проведені за безпосередньої участі здобувача. Нею самостійно написані всі розділи дисертації. Дисертантка приймала активну участь у впровадженні в клінічну практику розробок проведеного дослідження. Участь її в опублікованих у співавторстві працях є провідною, оскільки вона формулювала мету, завдання і методологію дослідження, готувала матеріали до друку.

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

Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Чеверди Т.Л. підкріплені достатньою кількістю клінічного матеріалу та об'ємом клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження. Грамотно побудований дизайн дослідження, використані надійні статистичні методи обробки та аналізу даних. Все це дозволило вирішити поставлені завдання та досягти мети цієї роботи.

Таким чином, основні положення, висновки та практичні рекомендації, викладені у дисертації, відображають увесь обсяг отриманих у дослідженні результатів, є обґрунтованими та достовірними.

### **Наукова новизна отриманих результатів дослідження**

Дисертантка вперше застосувала комплексний підхід до діагностики порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 шляхом використання водневих дихальних тестів (вивчена частота СНБР), полімеразної ланцюгової реакції та посіву калу (визначено склад мікрофлори товстої кишки). Залежно від виду порушень кишкової мікробіоти у цих пацієнтів досліджено клініко-біохімічні особливості перебігу НАЖХП та функціональний стан печінки

за допомогою  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту. Таким чином було доповнено наукові знання про досліджувану патологію та удосконалено підходи до її діагностики.

Новим науковим аспектом роботи є патогенетичне обґрунтування та оцінка ефективності індивідуалізованої терапії порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 із застосуванням селективного кишкового антибіотика рифаксиміну та/чи мультикомпонентного пробіотика.

### **Практичне значення отриманих результатів дослідження**

Важливими є практичні рекомендації дисертантки щодо діагностики порушень кишкової мікробіоти (кишкового дисбіозу і синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР)) у хворих на НАЖХП та ЦД2, тактики їх диференційованого лікування із використанням рифаксиміну та/чи мультикомпонентного пробіотика.

Отримані дисертанткою результати дослідження практично значимі для галузі охорони здоров'я України та впроваджені у діяльність терапевтів, сімейних лікарів, гастроентерологів, ендокринологів, а також використовуються у навчальному процесі клінічних кафедр закладів вищої медичної освіти.

### **Оцінка змісту дисертації, її основних положень та завершеності в цілому**

Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота вдало ілюстрована 41 таблицею та 44 рисунками.

У анотації, яка написана двома мовами (українською та англійською) у повному обсязі відображені основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи. У вступі дисертантка розкриває актуальність

обраної теми та обґрунтовує доцільність проведення дослідження. Мету сформульовано чітко, завдання дослідження викладені логічно та послідовно.

У розділі 1 «Неалкогольна жирова хвороба печінки при цукровому діабеті 2-го типу. Роль порушень кишкової мікробіоти. Аналітичний огляд літератури» автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Розкриваються сучасні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез та клінічне значення НАЖХП, про кишкову мікробіоту, кишковий дисбіоз та СНБР. Розглянуті можливі механізми взаємовідносин між НАЖХП, кишковим дисбіозом та СНБР, сучасні підходи до лікування НАЖХП при ЦД2. Акцентується увага на невирішених і дискусійних аспектах проблеми та перспективи подальших напрямків досліджень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» чітко визначений напрямок і дизайн роботи, детально висвітлені використані сучасні, високоінформативні методи дослідження, які дозволять комплексно вирішити завдання та досягти поставленої мети. Дисертаційне дослідження відповідає біоетичним та морально-правовим нормам, що засвідчено висновками комісії з питань біоетики.

У розділі 3 надана клінічна характеристика хворих на НАЖХП та ЦД2, представлено розподіл на групи. Висвітлено особливості перебігу захворювань, основні лабораторні показники, проведено аналіз основних синдромів. Представлена сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП та ЦД2 на основі даних мультимодального ультразвукового дослідження гепатобіліарної зони, що включало в себе ультразвукове сканування печінки у В-режимі, доплерографію і доплерометрію печінкового кровотоку, зсувнохвильову еластографію/еластометрію жорсткості паренхіми печінки для визначення фіброзу, стеатометрію з визначенням коефіцієнту затухання ультразвуку для оцінки ступеня жирового гепатозу. Проведено порівняння показників у різних групах.

У розділі 4 розглянута клінічна характеристика хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки. Проведено порівняння показників ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки, проаналізовано частоту та кількісні показники стеатозу та фіброзу печінки у різних групах пацієнтів. Розглянуті результати обстеження детоксикаційної функції печінки за допомогою <sup>13</sup>C-метацетинового дихального тесту та проведена їх оцінка.

У розділі 5 представлені результати дослідження порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП. Визначені частота та ступінь кишкового дисбіозу, зміни складу мікроорганізмів тонкої кишки (СНБР). Проведений аналіз клінічних особливостей, лабораторних показників та даних ультразвукової стеатометрії та зсувнохвильової еластографії у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від наявності або відсутності кишкового дисбіозу та СНБР.

Розділ 6 присвячений аналізу ефективності комплексного лікування хворих на НАЖХП та ЦД2 з метою корекції змін кишкової мікрофлори. Проведена оцінка впливу антибактеріальної та пробіотичної терапії на клінічні прояви захворювань, функціональні проби печінки, показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Послідовне застосування рифаксиміну і мультипробіотика, порівняно з ізольованим використанням мультипробіотика у хворих на НАЖХП та ЦД2, дозволило більш значуще не тільки змінити склад тонко- і товстокишкової мікрофлори, але й зменшити вираженість цитолізу гепатоцитів, стеатозу печінки та порушень вуглеводного обміну.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено узагальнення отриманих даних та порівняння з даними інших дослідників. Тут є і аналіз, і елементи дискусії, і підсумки всієї роботи.

Висновки логічно випливають з аналізу та узагальнення матеріалів дослідження й повністю відповідають положенням, сформульованим у меті та

завданнях. Практичні рекомендації детально розкривають їх зміст та можуть бути безпосередньо використані лікарями в закладах практичної охорони здоров'я.

Список використаних джерел складається із 220 наукових праць (202 латиницею, 18 кирилицею), опублікованих переважно в останні роки.

Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях**

За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, у тому числі 10 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 5 статей – в інших виданнях України, 1 стаття – у науковому періодичному виданні іншої держави; 3 тези доповідей, опубліковані в збірниках та матеріалах науково-практичних конференцій та міжнародних медичних конгресів.

### **Впровадження наукових досліджень у практику**

Основні положення та рекомендації дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність лікувальних установ (ТОВ «КЛІНІКА ОКСФОРД МЕДІКАЛ» м. Київ) та навчальний і науковий процес кафедри терапії і геріатрії НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

### **Апробація результатів дослідження**

Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях та міжнародних медичних конгресах.

### **Зауваження до дисертаційної роботи і запитання до дисертанта**

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи Чеверди Тетяни Леонідівни немає. У тексті зустрічаються окремі речення, які є надто об'ємними, що в деяких ситуаціях дещо утруднює сприйняття матеріалу, також наявні поодинокі орфографічні та пунктуаційні помилки. Однак такі недоліки не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

У порядку дискусії до дисертантки є наступні запитання:

1. Яку базисну терапію отримували пацієнти з ЦД2? Чи спостерігалась медикаментозна взаємодія базисних цукрознижуючих препаратів з рифаксиміном та/чи мультиштамовим пробіотиком?
2. На які мікроорганізми впливає рифаксимін? Чи впливає він на нормальну кишкову мікрофлору?

## **ВИСНОВОК**

Дисертація Чеверди Тетяни Леонідівни на тему: «Клінічна роль порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу», представлена на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій отримані нові, науково обґрунтовані результати та вирішена важлива актуальна задача медицини – удосконалення діагностики та лікування порушень кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу.

Представлена дисертаційна робота за актуальністю, науковою новизною, методичним підходом, достовірністю й вагомістю отриманих результатів, повнотою викладення матеріалів дослідження в опублікованих наукових працях відповідає всім вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44 та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (зі змінами від 31.05.2019 р.), а Чеверда Тетяна Леонідівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»).



**Офіційний опонент:**

Завідувач відділу діабетології

Державної установи

«Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка

Національної академії медичних наук України»,

старший науковий співробітник,

доктор медичних наук

**Л. К. Соколова**