

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, заступника директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, професора кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Юзвенко Тетяни Юрїївни на дисертаційну роботу «Клінічна роль порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки при цукровому діабеті 2-го типу», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.146, утворену у Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та затверджену на засіданні вченої ради (протокол № 3010 від 27.06.2024 р.) з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації Чеверди Тетяни Леонїдівни 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) є актуальною проблемою внутрішньої медицини, оскільки протягом останніх років спостерігається значне збільшення частоти даної патології. Згідно даних ВООЗ, її поширеність набула масштабів епідемії. Однак висока гетерогенність НАЖХП ускладнює вивчення механізмів її розвитку. Дані досліджень впливу метаболічних чинників та супутніх захворювань на перебіг стеатозу печінки суперечливі. Неоднорідність клінічного перебігу, різні фенотипи, ступінь тяжкості НАЖХП обмежують розробку комплексних рекомендацій з її діагностики і персоналізованого підходу до лікування.

Серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) НАЖХП виявляється у 50-75%, а за наявності ожиріння – у 93-100% обстежених. ЦД2 та НАЖХП – це взаємопов'язані захворювання, в основі яких знаходяться загальні патогенетичні механізми. До дисфункції печінки призводять інсулінорезистентність периферичних тканин, гіперглікемія, гіпер- і дисліпідемія.

Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у підтримці метаболічного здоров'я. Більшість досліджень, які вивчають зв'язок між кишковою мікробіотою та ожирінням, ЦД чи іншими метаболічними розладами, виявляють несприятливий вплив дисбіозу на секрецію гормоноактивних речовин кишечника, необхідних для регуляції метаболізму глюкози та контролю запальної відповіді.

Розробка методів діагностичного скринінгу і фармакологічних стратегій для поліпшення метаболічної функції шляхом корекції порушень кишкової мікробіоти у пацієнтів з НАЖХП та ЦД2 може бути перспективним клінічним підходом. Тому дисертаційне дослідження Чеверди Т.Л. є актуальним і важливим.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота Чеверди Т.Л. є фрагментом ініціативно-пошукової 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 здобувача в отриманні наукових результатів.

Дисертація є самостійною науковою роботою, оскільки здобувач особисто провела аналіз наукової літератури, визначила напрямок, мету та завдання дослідження, вибрала методи, які необхідні для виконання поставлених задач. Нею розроблені карти спостереження, самостійно здійснено анкетування пацієнтів, проведено їх динамічне обстеження у клініці. Дисертантка приймала активну участь у інструментальному обстеженні пацієнтів, самостійно здійснила оцінку отриманих результатів дослідження, провела їх статистичний аналіз, написала всі розділи та підготувала

дисертацію до захисту.

Ступінь достовірності результатів проведених досліджень, висновків та рекомендацій, що викладені у дисертації. У дисертаційній роботі Чеверди Т.Л. комплексно обстежено достатню кількість пацієнтів (n=122) для того, щоб досягнути мети, виконати завдання і зробити обґрунтовані і достовірні висновки. В методології дослідження хворих застосовано комплексний підхід, який включав клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження. Аналіз та обробка отриманих результатів проводились відповідно до сучасних вимог з використанням методів варіаційної статистики.

Результати дисертаційної роботи інтерпретувались з урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного та практичного значення. Висновки аргументовані та логічно випливають з проведених досліджень.

Викладене вище дає підстави стверджувати, що дисертаційна робота виконана на належному науково-методичному рівні, її положення обґрунтовані та достовірні.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Виконані дослідження дозволили автору доповнити наукові знання про досліджувану патологію та удосконалити підходи щодо її діагностики та лікування. Вперше застосовано комплексний підхід до діагностики порушень кишкової мікробіоти у хворих з НАЖХП та ЦД2 із застосуванням водневих дихальних тестів, полімеразної ланцюгової реакції та посіву калу. Клініко-біохімічні особливості перебігу та функціональний стан печінки залежно від виду порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 вперше досліджено із застосуванням ^{13}C -метацетинового дихального тесту.

Вперше обґрунтовано доцільність цілеспрямованого виявлення та корегування порушень кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП та ЦД2 із застосуванням селективного кишкового антибіотика рифаксиміну та/чи

мультикомпонентного пробіотика.

Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Вдосконалено діагностику порушень кишкової мікробіоти (кишкового дисбіозу і синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР)) у хворих на НАЖХП та ЦД2, та розроблено тактику їх індивідуалізованого лікування із використанням рифаксиміну та/чи мультикомпонентного пробіотика.

Отримані наукові результати мають важливе прикладне значення для лікарів первинної ланки (терапевтів, сімейних лікарів) та спеціалістів (гастроентерологів, ендокринологів) у закладах охорони здоров'я.

Результати оцінки методів діагностики та ефективності розробленого лікування в умовах бази дослідження також можуть бути використані у навчальному процесі здобувачів вищої освіти у галузі охорони здоров'я.

Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота Чеверди Т.Л. написана за традиційною схемою, викладена на 194 сторінках основного тексту, ілюстрована 41 таблицею та 44 рисунками. Структура її містить анотацію українською та англійською мовами, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел.

В анотації стисло представлені основні результати дослідження. У вступі логічно обґрунтована важливість наукової проблеми, що представляє справжній інтерес як для науки, так і для практичної охорони здоров'я. Чітко сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, перелічені використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, апробація результатів виконаної роботи на науково-

практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

Огляд літератури відображає сучасні погляди на проблему, яка вивчалася, свідчить про дійсно її високу актуальність і значущість та обґрунтовує доцільність досліджень. Дисертантка демонструє глибокі знання всіх питань, що стосуються теми роботи.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» дає детальне уявлення про основні етапи і структуру роботи, групи спостереження і свідчить про коректний методологічний підхід до проведення дослідження. Добре описані усі методи дослідження. Загалом використані сучасні методики, які цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Значну увагу приділено статистичним методам обробки даних. Обсяг спостережень достатній.

У розділі 3 представлена клінічна характеристика хворих на НАЖХП та ЦД2, розподіл на репрезентативні за віком та статтю групи. Проаналізовано особливості перебігу захворювань, основні лабораторні показники, що відображають функціональний стан печінки, ліпідний та вуглеводний обміни. Проведена оцінка цитолітичного, холестатичного та синтетичного (по синтезу протеїну) синдромів. Представлена сонографічна семіотика обстежених хворих на НАЖХП та ЦД2.

У розділі 4 розглянута клінічна характеристика хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від ступеня ураження печінки. Проведена оцінка основних факторів ризику залежно від вираженості ураження печінки, проаналізовані відмінності у функціональному стані печінки у різних групах, результати обстеження детоксикаційної функції печінки за допомогою ¹³C-метацетинового дихального тесту.

У розділі 5 представлені частота кишкового дисбіозу та СНБР у хворих на НАЖХП, проведена оцінка відсоткового вмісту основних філотипів кишкових мікроорганізмів – *Bacteroidetes*, *Firmicutes* (і їх співвідношення),

Actinobacteria та інших представників. Визначений ступінь кишкового дисбіозу, а також частота виявлення у калі основних сапрофітних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Сумарна оцінка зміни складу мікроорганізмів тонкої кишки з метою виявлення СНБР проводилася за допомогою H₂-лактолозного дихального тесту. Проведений аналіз клінічних особливостей перебігу НАЖХП, функціональних біохімічних печінкових проб, показників ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від наявності супутнього СНБР. Здійснено окреме вивчення частоти та вираженості стеатозу і фіброзу печінки за даними ультразвукової стеатометрії та зсувнхвильової еластографії у хворих на НАЖХП та ЦД2 залежно від наявності або відсутності СНБР.

Результати антибактеріальної та пробіотичної терапії у хворих на НАЖХП та ЦД2 подані у розділі 6. Під динамічним спостереженням знаходились 61 пацієнт основної групи, щодо яких було прийнято рішення провести корекцію кишкової мікрофлори. Представлена характеристика пацієнтів до та після лікування та результати впливу терапії на кишкову мікробіоту: зміна кількості філотипів мікроорганізмів, частота усунення дисбіозу у групах лікування. Встановлено наявність прямої кореляції між усуненням порушень кишкової мікробіоти (СНБР та кишкового дисбіозу) та зменшенням вираженості стеатозу печінки.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка проводить порівняння основних результатів власних досліджень та зіставлення з даними сучасної літератури.

У 6 висновках дисертаційної роботи Чеверди Т.Л. здійснено послідовний та чіткий виклад отриманих даних дослідження, які повністю відповідають меті та завданням роботи. Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал, є зрозумілими та лаконічними.

Список використаних джерел оформлений відповідно до існуючих вимог, містить 220 наукових праць (з них 202 латиницею, 18 кирилицею), опублікованих переважно за останні 5 років.

Таким чином, дисертацію Чеверди Т.Л. у цілому слід вважати завершеною науковою працею.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях. Основні результати дисертаційної роботи викладено у 20 публікаціях, зокрема 10 статей у наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань 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 і міжнародних медичних конгресів.

Впровадження наукових досліджень у практику. Отримані дисертанткою результати дослідження практично значимі для галузі охорони здоров'я України та впроваджені у діяльність лікувальних установ (ТОВ «КЛІНІКА ОКСФОРД МЕДІКАЛ» м. Київ), а також у навчальний та науковий 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.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Зауваження до дисертаційної роботи і запитання до дисертанта.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи Чеверди Тетяни Леонідівни немає. Окремі недоліки (стилістичні неточності, декілька некоректних виразів, граматичних помилок) не торкаються суті роботи, зауваження носять переважно рекомендаційний характер, не впливають на цінність дослідження та не знижують його науково-практичного значення.

У якості наукової дискусії хотілось би отримати від дисертантки відповіді на наступні запитання:

1. Вами встановлено, що у 93,5% пацієнтів з НАЖХП та 83,3% пацієнтів з ЦД2 наявні надлишкова маса тіла або ожиріння. Чи впливала наявність ожиріння на схему лікування?
2. Якою була переносимість рифаксиміну та високодозованого мультиштамового пробіотика у пацієнтів, які знаходились під Вашим спостереженням?

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», представлена на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною самостійною роботою, у якій вирішується актуальне питання удосконалення діагностики та лікування порушень кишкової мікробіоти у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2 типу, висновки та практичні рекомендації якої мають суттєве наукове і практичне значення.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, практичною та теоретичною значущістю основних положень, достовірністю отриманих результатів, впровадженням їх у практику, достатньою повнотою викладення матеріалів дослідження в опублікованих наукових працях,

дисертаційна робота відповідає 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 здобувач заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
професор кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор



Тетяна Юзвенко

Підпис

