

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Жайворонка Максима Миколайовича
«Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної
жирової хвороби печінки», подану до офіційного захисту до спеціалізованої
вченої ради Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань І – Охорона здоров'я та соціальне забезпечення,
за спеціальністю Іб – Технології медичної діагностики та лікування.

Актуальність теми.

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) на сьогоднішній день є найбільш поширеною формою хронічних дифузних захворювань печінки у світі та становить одну з ключових проблем сучасної гастроентерології та медичної візуалізації. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність стеатозу печінки в загальній популяції сягає 25–30%. Висока поширеність захворювання, його тривалий безсимптомний перебіг та прогресування до метаболічно асоційованого стеатогепатиту, фіброзу, цирозу й гепатоцелюлярної карциноми зумовлюють значне соціально-економічне навантаження та високий ризик летальних ускладнень.

Особливу клінічну значущість має раннє виявлення стеатозу печінки, оскільки саме на початкових стадіях можливе ефективне втручання шляхом модифікації способу життя та метаболічних факторів ризику. Водночас у клінічній практиці діагностика ранніх форм метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки залишається складним завданням. Біопсія печінки, що вважається еталонним методом, є інвазивною, супроводжується ризиком ускладнень, не відображає гетерогенність ураження та непридатна для скринінгу та динамічного спостереження. Це обмежує її застосування у повсякденній клінічній практиці та зумовлює необхідність пошуку неінвазивних альтернатив.

УЗД є методом першої лінії при обстеженні пацієнтів з підозрою на стеатоз печінки завдяки доступності, безпечності та економічній доцільності. Проте

традиційне УЗД у режимі сірої шкали має обмежену чутливість при легкому стеатозі та значною мірою залежить від суб'єктивної оцінки оператора. У зв'язку з цим особливого значення набуває впровадження кількісних ультразвукових технологій, зокрема ультразвукової стеатометрії за методом визначення коефіцієнта згасання та гепаторенального індексу, які дозволяють об'єктивізувати оцінку жирової інфільтрації печінкової паренхіми.

МРТ з визначенням фракції жиру за протонною щільністю на сьогодні визнана референтним неінвазивним методом кількісної оцінки стеатозу печінки, проте її широке застосування обмежене високою вартістю та низькою доступністю. У цьому контексті актуальним є науково обґрунтоване поєднання ультразвукових і магнітно-резонансних методів у межах мультимодального підходу з метою підвищення точності ранньої діагностики, стандартизації результатів і оптимізації маршруту пацієнта.

Недостатня кількість досліджень, присвячених валідації кількісних ультразвукових показників, їх відтворюваності та кореляції з референтними методами, а також відсутність національних нормативних порогів для стратифікації стеатозу зумовлюють потребу у проведенні комплексних мультимодальних досліджень.

Таким чином, актуальність дисертаційної роботи Жайворонка М.М. на тему «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» не викликає сумніву та обумовлена високою поширеністю метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки, клінічною та соціально-економічною значущістю захворювання, обмеженнями існуючих діагностичних підходів і необхідністю впровадження стандартизованих неінвазивних мультимодальних методів для раннього виявлення та стратифікації стеатозу печінки.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та пов'язана з науковою тематикою кафедри ядерної медицини, радіаційної

онкології та радіаційної безпеки «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» (державний реєстраційний номер 0122U200999, дата реєстрації – 08.10.2022).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Жайворонка М.М. виконана на високому науково-методичному рівні. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій забезпечується логічно побудованим дизайном дослідження, який поєднує клінічну та експериментальну частини, а також достатнім обсягом досліджень. У роботі проаналізовано результати обстеження 168 пацієнтів з підозрою на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки, із чітким дотриманням критеріїв включення та виключення і стратифікацією за ступенями стеатозу (S0–S3) відповідно до даних МРТ.

Достовірність отриманих результатів підвищується використанням референтного методу кількісної оцінки стеатозу – МРТ з визначенням фракції жиру за протонною щільністю, а також застосуванням мультимодальних фантомів стеатозу печінки з відомим вмістом жиру для валідації ультразвукових показників. У роботі використано сучасні кількісні ультразвукові методи, зокрема ультразвукову стеатометрію за методом визначення коефіцієнта згасання та гепаторенальний індекс, що дозволило провести об'єктивну оцінку жирової інфільтрації печінкової паренхіми та її кореляцію з даними МРТ, антропометричними й біохімічними показниками.

Статистичну обробку результатів виконано із застосуванням адекватних сучасних методів аналізу, включно з ROC-аналізом, визначенням чутливості, специфічності, площі під ROC-кривою, кореляційним аналізом, а також оцінкою міждослідницької та внутрішньодослідницької узгодженості із використанням внутрішньокласового коефіцієнта кореляції та аналізу Бланда–Альтмана. Застосування цих методів дозволило об'єктивно підтвердити відтворюваність і діагностичну ефективність запропонованих підходів.

Отримані результати базуються на матеріалах власних досліджень автора, є внутрішньо узгодженими, логічно інтерпретованими та статистично обґрунтованими. Сформульовані у дисертації висновки та практичні рекомендації безпосередньо випливають з аналізу отриманих даних, відповідають поставленій меті та завданням дослідження і не суперечать сучасним уявленням про патогенез та діагностику метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

Таким чином, достатній обсяг клінічного матеріалу, поєднання клінічних і фантомних досліджень, використання сучасних променевих технологій і коректний статистичний аналіз дають підстави вважати наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації Жайворонка М.М., обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі Жайворонка М.М. вперше в Україні проведено комплексну валідацію кількісної ультразвукової стеатометрії за методом визначення коефіцієнта згасання ультразвуку для оцінки ступеня стеатозу печінки з використанням мультимодальних фантомів стеатозу печінки та референтних методів. Це дозволило обґрунтувати діагностичну інформативність методу та підтвердити його аналітичну точність і відтворюваність.

Уперше виконано порівняльний аналіз результатів ультразвукової стеатометрії за показниками коефіцієнта згасання та гепаторенального індексу з даними магнітно-резонансної томографії печінки з визначенням фракції жиру за протонною щільністю, що дало змогу встановити кореляційні зв'язки між методами та визначити кількісні порогові значення для стратифікації стеатозу за ступенями S0–S3.

У роботі вперше запропоновано національні референтні діапазони значень коефіцієнта згасання ультразвуку для кількісної оцінки стеатозу печінки в українській популяції, що створює основу для стандартизації ультразвукової стеатометрії та уніфікації діагностичних протоколів у клінічній практиці. Уперше обґрунтовано доцільність модифікованої оцінки гепаторенального індексу з урахуванням стандартизованої акустичної глибини, що дозволило підвищити

специфічність діагностики середнього та важкого стеатозу та зменшити вплив технічних і оператор-залежних факторів.

Вперше проведено системний аналіз міждослідницької та внутрішньодослідницької узгодженості кількісних ультразвукових показників стеатозу печінки серед лікарів із різним рівнем підготовки, що дало змогу довести високу відтворюваність методу та сформулювати підходи до його стандартизації. На підставі отриманих результатів уперше науково обґрунтовано мультимодальний неінвазивний алгоритм ранньої діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки, який поєднує кількісні ультразвукові методи та МРТ з визначенням фракції жиру за протонною щільністю для підвищення точності стратифікації пацієнтів і оптимізації клінічного маршруту.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані у процесі дисертаційного дослідження результати, поряд із теоретичною цінністю, мають вагоме практичне значення для клінічної діяльності лікарів з ультразвукової діагностики, гастроентерологів, радіологів і лікарів первинної ланки.

Обґрунтовано можливість використання ультразвукової стеатометрії за методом визначення коефіцієнта згасання ультразвуку як кількісного неінвазивного методу ранньої діагностики та стратифікації стеатозу печінки, що дозволяє об'єктивізувати оцінку жирової інфільтрації паренхіми та зменшити залежність результатів від суб'єктивної інтерпретації ехогенності. Запропоновані порогові значення та референтні діапазони можуть бути безпосередньо використані в рутинній ультразвуковій практиці для диференціації ступенів стеатозу (S0–S3).

Показано практичну доцільність застосування гепаторенального індексу, зокрема його модифікованого варіанту зі стандартизованою акустичною глибиною, як доступного та швидкого інструмента кількісної оцінки стеатозу печінки, особливо у випадках обмеженої доступності МРТ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практичну діяльність закладів охорони здоров'я та використано в навчальному процесі,

зокрема включено до лекційного курсу кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Оцінка змісту та оформлення дисертації.

Дисертаційна робота Жайворонка М.М. викладена за класичною структурною схемою та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

Назва дисертаційної роботи точно відображає її зміст і спрямованість. Мета та завдання дослідження сформульовані чітко, логічно взаємопов'язані та достатньо аргументовані. Текст дисертації викладений літературною українською мовою, термінологія використовується коректно, стиль є науковим і зрозумілим для фахівців відповідного профілю. У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено основні наукові та практичні проблеми, що зумовили необхідність виконання дослідження, чітко сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Огляд літератури містить систематизований аналіз сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, переважно за останні 10–15 років, що дозволяє об'єктивно оцінити стан проблеми мультимодальної діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та обґрунтувати доцільність проведеного дослідження.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» викладений детально й методично коректно. У ньому детально охарактеризовано дизайн дослідження, контингент обстежених пацієнтів, критерії включення та виключення, методики ультразвукової стеатометрії за методом визначення коефіцієнта згасання, оцінки гепаторенального індексу, МРТ з визначенням фракції жиру за протонною щільністю, а також використання мультимодальних фантомів стеатозу печінки. Описані методи є сучасними, адекватними поставленим завданням і дозволяють відтворити дослідження. У розділах власних досліджень послідовно представлено результати валідації коефіцієнта згасання на мультимодальних фантомах,

клінічної оцінки діагностичної ефективності ультразвукових показників у пацієнтів із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки, аналіз кореляцій між ультразвуковими, МРТ, антропометричними та біохімічними параметрами, а також результати оцінки міждослідницької та внутрішньодослідницької відтворюваності методів. Представлені дані є логічно структурованими, достатньо ілюстрованими таблицями та рисунками і супроводжуються коректною статистичною обробкою.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» узагальнює основні результати роботи, містить їх наукову інтерпретацію та порівняння з даними інших досліджень. Автор демонструє комплексний підхід до вирішення проблеми ранньої діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та здатність критично оцінювати отримані результати.

Висновки та практичні рекомендації є логічними, чітко сформульованими, безпосередньо випливають із результатів власних досліджень і повністю відповідають поставленим завданням. Список використаних джерел охоплює сучасну наукову літературу та відображає глибину опрацювання проблеми.

Загалом дисертаційна робота виконана на належному науковому рівні, коректно оформлена, добре ілюстрована та містить обґрунтовані висновки, що базуються на результатах власних досліджень автора.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 21 публікації, зокрема 2 статті в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 5 статей у журналах, що індексуються у наукометричній базі Scopus; 2 – в інших виданнях, 12 робіт в збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, з них 9 іноземні.

У публікаціях висвітлено ключові аспекти дисертаційного дослідження, зокрема питання діагностичної ефективності ультразвукової стеатометрії за методом визначення коефіцієнта згасання, застосування гепаторенального індексу, їх порівняння з МРТ, проблеми відтворюваності кількісних

ультразвукових показників та побудову мультимодального алгоритму ранньої діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

Автором виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів дослідження та здійснено безпосередню участь у підготовці наукових матеріалів до друку. Опубліковані праці повністю відображають основний зміст дисертації, її наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації чи фальсифікації результатів. Усі використані в роботі ідеї, положення та дані інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела.

Таким чином, дисертаційна робота Жайворонка М.М. «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» є самостійною, завершеною та оригінальною науковою працею, виконаною з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Суттєвих недоліків у змісті та оформленні дисертаційної роботи Жайворонка М.М. не виявлено, усі розділи оцінені позитивно. Матеріал викладено послідовно та логічно, структура роботи є цілісною й відповідає поставленим меті та завданням дослідження. У тексті дисертації трапляються поодинокі стилістичні та граматичні помилки, окремі підписи до рисунків мають дещо розширений опис і могли б бути лаконічнішими. Проте зазначені зауваження мають виключно редакційний характер, не впливають на наукову цінність роботи та не знижують загальної позитивної оцінки дисертації.

Запитання, що виникло у процесі рецензування роботи.

Яке місце, на думку автора, ультразвукова стеатометрія за методом визначення коефіцієнта згасання та гепаторенальний індекс можуть посідати у програмі скринінгу та раннього виявлення метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки порівняно з МРТ?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота аспіранта кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Жайворонка Максима Миколайовича «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» є завершеною самостійною науковою працею, що вносить вагомий внесок у розвиток теоретичної та практичної медицини.

За актуальністю теми, теоретичним і практичним значенням, обсягом та рівнем проведених досліджень, методологічною коректністю, науковою новизною й обґрунтованістю отриманих результатів дисертаційна робота 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 Кабінету міністрів України від 12.01.2022 №44 (зі змінами) та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор – Жайворонок М.М. заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І 6 – Технології медичної діагностики та лікування.

Рецензент - доцент кафедри ядерної медицини,
радіаційної онкології та радіаційної безпеки
Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика

кандидат медичних наук, доцент

 Володимир ІВЧУК



