

**Діденко
Володимир
Ізотович**

Аавтор цифрового підпису
Дата: 21.08.2025
14:24:00

Відгук офіційного опонента

заступника директора з наукової роботи, старшого наукового
співробітника відділу захворювань печінки та підшлункової залози
Державної Установи «Інститут гастроентерології НАМН України»,
доктора медичних наук, с.н.с.

ДІДЕНКО ВОЛОДИМИРА ІЗОТОВИЧА

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри гастроентерології,
дієтології і ендоскопії **НОСКО НАТАЛІ ОЛЕКСІЇВНИ** «Обґрунтування
онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жирковою
хворобою печінки», подану в спеціалізовану вчену раду 26.613.244
Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, яка
утворена на підставі рішення вченої ради Національного університету
охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика від 18.06.2025 (протокол № 6) 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»

Актуальність обраної теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з провідних медичних проблем сучасності, яка набула широкого розповсюдження в усьому світі та розглядається як компонент системної метаболічної патології. За даними останніх досліджень, поширеність НАЖХП серед дорослого населення становить близько 25–30%, а серед осіб із ожирінням або цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) — перевищує 60–70%. Згідно сучасних концепцій НАЖХП вже не розглядається як ізольоване ураження печінки, а представляє собою мультисистемне захворювання, тісно пов'язане з кардіометаболічними ризиками та ендокринною дисфункцією.

Дана проблема є доволі актуальною й у зв'язку зі значними фінансові витратами, пов'язаними з лікуванням пацієнтів у термінальній стадії захворювання. Підтвердженням сказаного являються результати пошуку в спеціалізованих базах даних, зокрема PubMed стосовно кількості досліджень із НАЖХП (англ. NAFLD). Якщо за період із 1975 по 2017 рік було виявлено 1351 посилання, то тільки за 2018-2021 роки – 1492 друковані роботи, а за перші 2 місяці 2022 року вже опубліковано 83 статті (3 %). Такі дані яскраво

свідчать як про актуальність даної тематики, так і потребу в управлінні отриманими знаннями, їх систематизації.

Саме із систематизацією отриманих і нових знань та даних пов'язане питання створення онтологій, як моделі предметної області.

Дослідження присвячено «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», що є складовою онтології "Системна біомедицина". Проведено аналіз і систематизацію літературних джерел і даних за напрямом неалкогольна жирова хвороба печінки методом онтології. Усього проіндексовано 234 джерел наукової інформації. Розроблена онтологічна модель є неформальною, виконаною природною мовою. Іншими важливими характеристиками слугують: багатоспрямованість, несуперечливість, точність, високий рівень деталізації. За метою створення – довідкова онтологія

В основу онтологічної моделі дисертації покладено рекомендації "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease" 2016 р., як базисного документу з даної теми, та інші дослідження що доповнювали первинну структуру онтології. У зазначених документах основна увага приділялась саме клінічній частині НАЖХП. Наступним етапом створення онтологічної моделі НАЖХП став пошук і введення нових даних із Кокрейнівської бібліотеки: мета-аналізів, систематичних оглядів – медичних документів із найвищою доказовою базою. Таким чином розширювались і доповнювались розділи онтології, формувались нові вершини та зв'язки в розділах поширеність та захворюваність, діагностичні та прогностичні показники, зв'язок НАЖХП із іншими патологіями та в інших розділах. Авторами створено окремий великий розділ онтології про сучасний патогенез НАЖХП. У його основу покладено висновки дослідження, опублікованого в статті "The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)" 2016 р. , де обґрунтовується нова патогенетична гіпотеза розвитку НАЖХП – "множинних ударів". Також створено окремий розділ онтології "Класифікація вторинної НАЖХП", де представлено дані з основних нозологічних одиниць за якими має бути проведена диференціація для встановлення діагнозу первинна НАЖХП. У розділі "діагностика" систематизовано методи діагностики стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу печінки, наведено цитування з валідації цих методів. У розділі "Лікування НАЖХП" систематизовано дані про немедикаментозне та медикаментозне лікування НАЖХП. Наведено порівняльну таблицю про доказовість медикаментозного лікування в основних міжнародних нормативних документах. Систематизовано дані про баріатричну терапію .

Онтологічна модель яка розроблена в дисертації , яка включає :

333 вершини, з яких перша (НАЖХП) є головною ієрарх утворюючою вершиною онтології. Важливо розуміти, що онтологічна модель це як «живий організм», постійно змінюється при надходженні нової інформації.

Так, проаналізувавши та узагальнивши останні сучасні рекомендації провідних світових асоціацій (EASL) по вивченню хвороб печінки було запропоновано почати використовувати нову (уточнюючу) номенклатуру НАЖХП.

В 2023 році згідно консенсусної заяви Delphi, яка підготовлена представниками різних світових товариств. За даними цієї консенсусної заяви запропоновано новий термін – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки та кардіометаболічні фактори ризику (КМФР) для встановлення цього діагнозу. Тобто, з точки зору онтології, виникла заміна як головної ієрарх утворюючої вершини -Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) так і головних вершин- КМФР.

Для встановлення діагнозу МАСХП достатньо хоча б одного з п'яти КМФР.

1. $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ або $OT > 94 \text{ см (Ч) } 80 \text{ см (Ж)}$.
2. Глюкоза натще $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$, або 2 годинний постпрандіальний рівень глюкози $\geq 7.8 \text{ ммоль/л}$, або $HbA1c \geq 5,7 \%$, або ЦД 2 тип, або лікування ЦД 2 типу.
3. Артеріальний тиск $\geq 130/85 \text{ мм. рт. ст.}$ або прийом гіпотензивних препаратів.
4. ТГ плазми крові $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ або прийом ліпідознижуючих препаратів.
5. Хл ЛПВЩ $\leq 1 \text{ ммоль/л}$ (чоловіки) та $\leq 1.3 \text{ ммоль/л}$ (жінки) або прийом ліпідознижуючих препаратів.

Нова парадигма підходу до НАЖХП/МАСХП змінює критерії діагностики даної патології, а саме НАЖХП - є діагнозом виключення, як є в минулих рекомендаціях, а МАСХП визначається при наявності одного із 5 КМФР.

Отже, дисертаційна робота «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» - принципово новий підхід до допомоги лікарю в практичній діяльності, новий інструмент для вдосконалення знань, а для науковця - метод пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках науково дослідної роботи кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика та лікування захворювань печінки та кишечника, поєднаних з патологією інших

органів та систем» (державний реєстраційний номер: 0117U000908) та власної науково дослідної роботи «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» (Державний реєстраційний номер: 0125U002553).

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам та складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичному огляду літератури, дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та 4 додатків. Використані джерела включають. Список літератури включає 234 джерела, переважна більшість з яких 2021-2025 року та відповідають актуальності обраної тематики дослідження. Дисертація включає 22 таблиці та 29 рисунків. Зміст роботи відповідає її назві.

В анотації наведено актуальність теми та представлені основні висновки дисертації. У вступі автором чітко обґрунтована актуальність напрямку дослідження, сформовані мета й задачі дослідження, наукова новизна й практична значимість отриманих результатів, визначено основний внесок здобувача при виконанні дослідження.

Розділ «Аналітичний огляд літератури» складається з 9 підрозділів, які обґрунтовують онтологічну модель, є чітко структурованим, логічно та послідовно розкриває сучасний стан проблеми та віддзеркалює знання та розуміння теми, що вивчається. Спираючись на новітні літературні дані дисертантка в першому підрозділі описує поширеність, захворюваність, прогресування НАЖХП та смертність від даної патології. Наступний підрозділ присвячений класифікації та новій номенклатурі НАЖХП. В третьому підрозділі докладно представлено патогенез НАЖХП в ракурсі сучасної гіпотези «множинних ударів». Рекомендації по первинній оцінці пацієнта викладені в четвертому підрозділі. В п'ятому підрозділі надані сучасні можливості неінвазивної та інвазивної діагностики стеатозу і фіброзу печінки. Шостий підрозділ включає сучасні дані по діагностиці інсулінорезистентності, як провідної ланки патогенезу НАЖХП. Новітні діагностичні алгоритми та стратегії прийняття клінічного рішення з використанням валідизованих методів дослідження представлені в сьомому підрозділі. Логічні підходи для призначення лікування пацієнтам з НАЖХП, що базуються на новітніх даних провідних рекомендацій світу по вивченню печінки, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, проаналізовані у восьмому підрозділі. В дев'ятому підрозділі наведені основні поняття та визначення онтології.

Розділ 2 складається з п'яти підрозділів які доповнюють онтологічну модель, та присвячений матеріалам та методам дослідження. Дисертанткою

докладно описані та проілюстровані програма та дизайн дослідження з описом груп та їх характеристик. Зазначено, що до дослідження було залучено 174 пацієнта віком від 20 до 60 років, група з НАЖХП включала 85 осіб, а група контролю включала 89 осіб.

В дослідженні використані сучасні методи, які дозволили досягнути мети, поставлених задач та виконувались до принципів належної клінічної практики. Зазначено, що дослідження було схвалено біоетичною комісією, у пацієнтів перед дослідженням отримувалась інформована згода, дотримувались умови конфіденційності пацієнтів. Детально окреслені статистичні методи дослідження адекватні для вирішення поставлених задач.

Розділ 3 присвячений першому етапу дослідження дисертантки, метою якого було визначення індексу НОМА-IR для обґрунтування онтологічної моделі та формування групи ризику розвитку НАЖХП у пацієнтів без ЦД 2 типу. Для цього було використано оригінальний розподіл на групи шляхом кластерного аналізу з використанням таких параметрів, як НОМА-IR, НОМА-2 IR, %B та %S. За результатами отриманих даних було визначено значення індексу НОМА-IR ≥ 1.8 , як порогове значення для формування групи ризику розвитку НАЖХП.

В окремому підрозділі було проведення порівняння рівнів феритину між групою НАЖХП й контролю, та окремо між чоловіками та жінками й продемонстровано статистично достовірно вищий рівень феритину в групі НАЖХП ($p < 0,01$). Пацієнти з підвищеним рівнем феритину були обстежені на генетичний ризик розвитку гемохроматозу.

В Розділі 4 було поставлено за мету дослідити, чи є наявність поліморфних варіантів *677 C>T* та *1298 A>C* в гені *MTHFR* потенційним маркером для прогнозування ризику розвитку НАЖХП та чи впливає це на обґрунтування онтологічної моделі. Для досягнення поставленої мети було використано метод апарат множинної логістичної регресії. Аналіз логіст-моделі, засвідчив відсутність статистично значущого впливу поліморфних варіантів *MTHFR 677 C>T* та *MTHFR 1298 A>C* на розвиток НАЖХП ($p > 0,05$).

Враховуючи, що наявність поліморфних варіантів *677 C>T* та *1298 A>C* в гені *MTHFR* є однією з причин гіпергомоцистеїнії, в наступному підрозділі, з метою обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП було проведено порівняння його рівня з групою контролю та не було виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$), що вплинуло на онтологічну модель.

Розділ 5 складається з трьох підрозділів. Перший підрозділ присвячений створенню онтологічної моделі «Медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «Системна біомедицина». Для цього було проведено аналіз та систематизація

літературних даних щодо НАЖХП методом онтології. В другому підрозділі наведені характеристики створеної онтологічної моделі з демонстрацією в рисунках варіантів відображення об'єктів онтології (об'єктне, табличне, графове відображення та відображення у вигляді призми). Продemonстровано, що використання онтологічної моделі є принципово новим підходом до допомоги лікарю в практичній діяльності, новий інструмент для вдосконалення знань, а для науковця - метод пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями. Також може застосовуватись в навчанні лікарів з теми НАЖХП/МАСХП при очній та дистанційній формі. В третьому підрозділі, на основі проаналізованих та узагальнених останніх сучасних рекомендацій провідних світових асоціацій по вивченню печінки та отриманих в дисертаційній роботі даних, представлена «Покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні».

Сформульовані дисертанткою **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження.

Повнота вкладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертанткою наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі: 1 стаття в періодичних наукових виданнях, які внесені до наукометричної бази Scopus Q3, 4 статті у наукових фахових виданнях України (2 з них у виданнях категорії Б), та 13 тез.

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: Актуальні питання вищої медичної освіти в Україні: доповідь в рамках XV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Тернопіль 17-18 травня 2018), Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвячена Дню науки (м. Київ, 16-17 травня 2019), XI Український гастроентерологічний тиждень: доповідь в рамках науково-практичної конференції (м. Одеса, 3-4 жовтня 2019), «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 19 лютого 2020), «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених: доповідь в рамках всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 20 листопада 2020), «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених: доповідь в рамках науково практичної конференції з міжнародною участю (м. Київ, 26 березня 2021), XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: доповідь (м. Тернопіль, 12-14 квітня

2021), Симпозіум з міжнародною участю XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України: доповідь в рамках Академії здорового харчування. «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід» (м. Київ, 23 квітня 2021), XIII Український гастроентерологічний тиждень: доповідь в рамках науково практичної конференції в режимі онлайн \ оф лайн (м. Київ, 23-34 вересня 2021), «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених: доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю (м. Київ, 30 травня 2022), XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”, доповідь в рамках конгресу присвяченого 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль 8-10 квітня 2024), XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України “Сучасні підходи до профілактики, діагностики, та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології”: доповідь на всеукраїнському симпозіумі з міжнародною участю (м. Київ, 4-5 квітня 2024), XXVII Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Шляхи підвищення ефективності та новітні технології профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології. Академія здорового харчування»: доповідь на всеукраїнському симпозіумі з міжнародною участю (м. Київ, 3-5 квітня 2025). Отримано 2 дипломи I ступеню, 1 диплом II ступеню, 2 дипломи III ступеню, диплом «За наукову новизну дослідження».

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Створено онтологічну модель «Медична допомога хворим з НАЖХП», використання якої скорочує час на аналіз патогенезу, клінічної картини, важливих додаткових методів дослідження: НОМА-IR, феритину, гомоцистеїну, поліморфізму генів 677 C>T й 1298 A>C в гені MTHFR , покрокової діагностики та лікування та є принципово новим підходом до допомоги лікарю в практичній діяльності, новим інструмент для вдосконалення знань, а для науковця - методом пошуку частково відсутніх або невизначених явно зв'язків між поняттями та принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП/МАСХП .

Статистично обґрунтовані й розраховані порогові значення індексу НОМА-IR за для формування групи ризику розвитку НАЖХП в когорті пацієнтів без ЦД 2 типу, що є методом профілактики. Удосконалено обґрунтування визначення рівня гомоцистеїну, феритину, дослідження на ризик розвитку гемохроматозу та поліморфні варіанти 677 C>T й 1298 A>C в гені MTHFR в пацієнтів з НАЖХП. Удосконалено покрокову схему прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги.

Формування пацієнтів групи ризику по розвитку НАЖХП в когорті без ЦД2 типу, за допомогою порогового значення індексу НОМА-IR ≥ 1.8 є скринінговим методом та дозволяє ранню профілактику даної патології, за умови ранішнього призначення немедикаментозних методів лікування інсулінорезистентності.

Що сприяє покращенню демографічних показників у суспільстві за рахунок подовження життя пацієнтів та зниження фінансового навантаження на систему охорони здоров'я.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Зауваження до дисертаційної роботи та запитання до автора

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі. Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи нема. Виявлені недоліки не є суттєвими і принциповими та жодним чином не зменшують наукову та практичну цінність дисертаційної роботи. Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

Проте сформульовані певні зауваження щодо оформлення результатів роботи та ряд питань, на які хотілося б отримати відповідь.

Зауваження.

1. В першому завданні словосполучення «МЕЖУ ПОКАЗНИКА», краще було використати «ПОРОГОВІ ЗНАЧЕННЯ» (стр.3)

2. стр.3.В другому завданні «феритину з його підвищеним рівнем». Що рівень підвищений треба ще з'ясувати.

3. стр.3 Діагноз НАЖХП було встановлено згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826). Мабуть діагноз ставився також і за іншими критеріями .

4. стр.39 «активації зіркових клітин» , вірно «активація зірчастих клітин».

5. стр.44 «Інший метод візуалізації та кількісного визначення вмісту жиру в печінці є **транзйєнтна еластографія (ТЕ)** та стеатографія з використанням контрольованого параметру згасання (controlled attenuation parameter) .» ТЕ треба з цього речення усунути, тому що ТЕ з'ясовує показники фіброзу , а не стеатозу.

6. В розділі 1.5. Діагностика стеатозу і фіброзу печінки (неінвазивна та інвазивна) (стр.44-46), важливо було би надати інформацію о сучасних неінвазивних методах верифікації стеатозу печінки , а саме CAP-контрольований параметр затухання ультразвуку (функція ФІБРОСКАНУ) та

УЗД опція - коефіцієнт затухання амплітуди ультразвуку. Ці два метода ще називають -стеатометрія. Саме стеатометрія верифікує стеатоз в числовому значенні з розмірністю дБ/м або дБ/см

7. стр.101 За результатами кореляційного аналізу в групі чоловіків **не було визначено кореляційного зв'язку між** рівнем феритину та гемоглобіну ($r = 0,138$) та рівнем феритину та кількістю еритроцитів ($r = 0,624$). Враховуючи, що 0,624 це помірний кореляційний зв'язок, то речення потребує коректировки.

8. стр.115 Ризик фіброзу F0-F2 було виявлено в 43 людей (97,3%) у групі НАЖХП та у 38 пацієнтів (92,7%) в групі контролю. В обох групах не було виявлено жодного випадку з **ризиком фіброзу** печінки F3-F4 (табл. 4.1). F(1-4) це не ризик фіброзу, а саме **фіброз**

Питання:

1. Що є об'єктом дослідження **ОНТОЛОГІЧНА МОДЕЛЬ** чи НАЖХП?

2. «Визначити наявність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) на розвиток НАЖХП». Що розуміється під розвитком НАЖХП, які показники?

3. В інструментальних методах ви застосовували стеатометрію. Яку саме стеатометрію? Та чому в роботі немає жодної таблиці з числовими показниками стеатометрії в дБ/см?

4. В онтологічній моделі НАЖХП було визначено, що значення індексу

НОМА-IR ≥ 1.8 , як межа для формування групи ризику розвитку НАЖХП. І це краще ніж глюкоза натще. В онтологічній моделі МАСХП одна із головних вершин -це ,КМФР, а саме глюкоза натще $\geq 5,6$ ммоль/л достатньо для постановки діагнозу МАСХП. Як можливо це пояснити?

Разом з тим, вказані зауваження не зменшують наукове і практичне значення роботи.

Висновок

Дисертаційна робота аспірантки Носко Наталі Олексіївни «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що за актуальністю обраної теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеню доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету

Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Аспірантка Носко Наталя Олексіївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.36 «Гастроентерологія»).

Доктор медичних наук,
заступник директора з наукової роботи,
старший науковий співробітник
відділу захворювань печінки
та підшлункової залози
ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України»



В. І. Діденко

Підпис В.І. Діденка

В.О. Коваленко

РАВ



Павлух