

Відгук

офіційного опонента 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 І6 – Технології медичної діагностики та лікування.

Актуальність теми. Зараз у світі спостерігається справжня пандемія метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, особливо серед країн з середнім достатком. За даними ВООЗ, станом на 2021 рік, MAFLD вразила близько 1,3 мільярда людей у світі. Захворювання часто протікає безсимптомно ("мовчазний вбивця"), але може прогресувати до розвитку метаболічно асоційованого стеатогепатиту, фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Відомо, що це захворювання є другою провідною причиною трансплантації печінки в США і може стати першою у світі в найближчі десятиліття. Крім того, MAFLD підвищує ризики серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок та інших метаболічних ускладнень, що робить її мультисистемною проблемою. Тому дослідження MAFLD стає пріоритетом для зменшення глобального тягаря хронічних хвороб і покращення якості життя мільярдів людей.

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).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі Жайворонка М.М. вперше в Україні проведено комплексне наукове підтвердження

кількісної ультразвукової стеатометрії на основі вимірювання коефіцієнта ультразвукового згасання для оцінки ступеня стеатозу печінки. Для цього розроблено мультимодальні фантоми з контрольованим вмістом жиру та референтні методи візуалізації, що дозволило об'єктивно підтвердити діагностичну цінність методу, його аналітичну точність і високу відтворюваність.

Вперше здійснено порівняльний аналіз кількісних ультразвукових показників (коефіцієнта згасання ультразвуку та гепаторенального індексу) з даними магнітно-резонансної томографії печінки, зокрема протонної щільності фракції жиру. Статистично визначені значущі кореляції між методами та отримано порогові значення для стратифікації стеатозу за ступенями S0–S3.

Вперше розроблено адаптовані референтні діапазони коефіцієнта ультразвукового згасання для кількісної оцінки стеатозу печінки в популяції, що сприяє стандартизації ультразвукової стеатометрії для уніфікації клінічних діагностичних підходів. Також вперше науково обґрунтовано модифіковану методику оцінки гепаторенального індексу з урахуванням стандартизованої акустичної глибини, що підвищило специфічність діагностики помірному та тяжкого стеатозу, а також зменшило вплив технічних і оператор-залежних факторів.

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана у класичному стилі викладена на 238 сторінках, містить 56 рисунків та 20 таблиць та складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, восьми розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (205 найменувань, 14 з них кирилицею) та двох додатків. Дисертація є завершеною науковою роботою, у якій досліджуються променево-діагностичні особливості зміни структури печінки при МАСХП у порівнянні з експериментальною моделлю.

У вступі автор детально висвітлює проблему своєчасної діагностики МАСХП, формулює наукову новизну, практичну цінність дослідження. Також у цьому розділі Жайворонок М.М. ставить мету наукового дослідження та шість завдань для її вирішення.

В першому розділі автор надає патофізіологічні аспекти розвитку МАСХП та її ускладнень, детально характеризує сучасні методи біохімічної, інструментальної

та променевої діагностики цього захворювання. Також надає порівняльну ефективність таких методів як стеатометрія, еластографія, МРТ та обґрунтовує необхідність проведення додаткових наукових досліджень в плані ранньої діагностики метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Другий розділ охоплює низку важливих питань серед яких дизайн дослідження, відповідність дослідження біоетичним нормам, а саме положенням Гельсінкської декларації (1964-2013 рр.), принципам належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.), а також чинному національному законодавству, включно з наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» (зі змінами). Це найбільший розділ наукового дослідження, в якому дуже детально описані клінічні прояви хвороби, детально описані 8 методів послідовності проведення етапів дослідження, особливості застосування променево-діагностичних методів дослідження, таких як гепаторенальний індекс та його порівняння з магнітно-резонансною томографією за методом оцінки фракції жиру за протонною щільністю. В роботі представлено алгоритм застосування вимірювання жирового компоненту у печінці низкою існуючих неінвазивних інструментальних методів для отримання адекватних результатів і надано критерії інтерпретації цих результатів. Варто зауважити, що у роботі були реалізовані елементи проспективного, поперечного та порівняльного дослідження, що забезпечило комплексну оцінку клінічної ефективності та відтворюваності УЗ методик діагностики СП при МАСХП. Важливим напрямком дослідження, який висвітлено у науковій роботі, є застосування фантомів (мультимодальний фантом стеатозу печінки) із відомим вмістом жиру для калібрування та перевірки точності методик визначення (УЗД та МРТ). Отримані позитивні результати при використанні такого підходу. Наступним підпунктом дизайну дослідження був підпункт згідно задач, які були виставлені автором у вступі «2.7. Оцінка міждослідницької мінливості ВКЗ (кількісна оцінка згасання ультразвуку) для оцінки СП»

Автор вважає, що зважаючи на операторозалежний характер дослідження забезпечення відтворюваності результатів між різними дослідниками має ключове

значення для стандартизації оцінки ступеня жирової інфільтрації печінкової паренхіми і ставить ще одне завдання. Метою дослідження було оцінити міждослідницьку мінливість УЗС за методом ВКЗ при визначенні СП серед операторів із різним рівнем досвіду, проаналізувати точність, відтворюваність та фактори, що можуть впливати на розбіжності між дослідниками, з метою подальшої стандартизації методу та його інтеграції в алгоритми діагностики МАСХП. Дослідження проведено, статистично оброблене, але у висновках його немає.

Власні дослідження представлено у п'яти розділах дисертаційної роботи, а саме: розділ 3 - ОЦІНКА ТОЧНОСТІ ВКЗ ДЛЯ УЗС ПЕЧІНКИ НА ОСНОВІ ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МФСП З МРТ-ФЖПЩ ТА ХІМІЧНИМ АНАЛІЗОМ ВМІСТУ ЖИРУ, в якому автор відмічає, що методика ВКЗ продемонструвала високу точність і тісну кореляцію з результатами МРТ-ФЖПЩ та хімічного аналізу складу жирової тканини. Водночас дисертант підкреслює, що використання МФСП має низку обмежень. Він відтворює лише базові акустичні властивості печінкової тканини, тоді як реальна паренхіма є неоднорідною і має складну судинну архітектуру. Тобто, Жайворонок М.М. демонструє аналітичність наукового мислення в трактовці результатів дослідження.

Четвертий розділ роботи - КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ГРІ ТА ВКЗ ДЛЯ ОЦІНКИ СП містить результати статистичного аналізу отриманих даних, оцінено силу та характер взаємозв'язку між показниками ГРІ та ВКЗ. Таким чином, проведене наукове дослідження дозволило встановити, що між напівкількісним показником ГРІ та кількісною методикою ВКЗ існує статистично значущий кореляційний зв'язок при оцінці ступеню СП. ГРІ, як об'єктивний УЗ параметр, може розглядатися як додатковий інструмент для стратифікації СП, особливо у випадках обмеженого доступу до сучасних технологій кількісної УЗС.

П'ятий розділ присвячений ТОЧНОСТІ ГРІ З ДОДАТКОВОЮ СТАНДАРТИЗОВАНОЮ ОЦІНКОЮ АКУСТИЧНОЇ ГЛИБИНИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ СП. Автор ще раз підкреслює, що сукупність отриманих даних свідчить про те, що застосування базової лінії при розрахунку ГРІ покращує точність оцінки СП за допомогою УЗД, наближаючи результати до показників

референтного методу діагностики — МРТ-ФЖПЩ. Така висока кореляція між показниками підкреслює перспективність використання ГРІ з урахуванням БЛ як неінвазивного інструмента для кількісної оцінки вмісту жиру в печінці у клінічній практиці.

Розділ шостий є частиною дисертаційного дослідження, яке демонструє **КОРЕЛЯЦІЮ МІЖ ВКЗ ТА МРТ-ФЖПЩ ДЛЯ ОЦІНКИ СП ПРИ МАСХП.**

Підсумовуючи, варто підкреслити, що коефіцієнти згасання, визначені за допомогою ВКЗ, мають сильну кореляцію з МРТ-ФЖПЩ. У цьому дослідженні Жайворонок М.М. встановив порогові значення для оцінки різних ступенів СП, використовуючи ВКЗ як еталонний метод, і підтвердив його можливе застосування серед пацієнтів, які потенційно можуть бути уражені стеатозом. Завдяки високій діагностичній точності, ВКЗ є перспективним інструментом для неінвазивної оцінки та градації СП.

ОЦІНКА МІЖДОСЛІДНИЦЬКОЇ ТА ВНУТРІШНЬОДОСЛІДНИЦЬКОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ МІНЛИВОСТІ КОЕФІЦІЄНТА ЗГАСАННЯ УЛЬТРАЗВУКУ ДЛЯ ОЦІНКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ – це сьомий розділ дисертаційного дослідження, який представляє результати дослідження міждослідницької та внутрішньодослідницької варіабельності ВКЗ при оцінці СП, проведеного серед операторів із різним рівнем досвіду. Наведено аналіз точності, відтворюваності та факторів, які можуть впливати на розбіжності між дослідниками, що має вагоме, на думку автора, значення для подальшої стандартизації методу та його інтеграції в алгоритми діагностики МАСХП.

У восьмому розділі автор представив ґрунтовний аналіз та узагальнення результатів дослідження, в якому стисло, конкретно представлені результати дослідження та алгоритм подальшого застосування неінвазивних інформативних променево-діагностичних методів дослідження при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки та її ускладненнях.

Статистичний аналіз результатів наукового дослідження виконано дисертантом з використанням сучасного й адекватного інструментарію математичної статистики, включно з ROC-аналізом, визначенням чутливості, специфічності та площі під ROC-кривою, кореляційним аналізом, а також оцінкою

внутрішньо- та міждослідницької узгодженості за допомогою внутрішньокласового коефіцієнта кореляції та аналізу Бланда–Альтмана. Застосування зазначених методів забезпечило об'єктивну перевірку відтворюваності та діагностичної ефективності запропонованих підходів.

Висновки та практичні рекомендації є логічно завершеними, чітко сформульованими та безпосередньо впливають із результатів власних досліджень, повністю відповідаючи поставленим завданням та меті дослідження. Список використаних джерел базується на сучасній науковій літературі та свідчить про глибоке опрацювання автором проблематики дослідження.

У цілому дисертаційна робота виконана на належному науковому рівні, добре оформлена, ілюстрована демонстративними рисунками, та містить обґрунтовані висновки, що ґрунтуються на результатах власних досліджень автора.

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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати дисертаційного дослідження Жайворонка М.М. відображені в опублікованих наукових працях. За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, серед яких 2 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, а 5 статей у журналах, що індексується в наукометричній базі Scopus, 2 – в інших виданнях, 12 робіт в збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. За результатами проведеної перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи не встановлено фактів академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації наукових результатів. Усі запозичені ідеї, наукові положення та фактичні дані інших авторів належним чином ідентифіковані та супроводжуються коректними посиланнями на відповідні першоджерела.

Таким чином, дисертаційна робота Жайворонка М.М. «Мультимодальні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» є самостійним, завершеним та оригінальним науковим дослідженням, виконаним із дотриманням принципів академічної доброчесності та чинних етичних норм наукової діяльності.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Аналіз змісту та оформлення дисертаційної роботи Жайворонка М.М. не виявив суттєвих недоліків, які могли б вплинути на наукову цінність або практичну значущість дослідження. Усі структурні розділи виконані на належному науковому рівні, матеріал викладено послідовно та логічно, а загальна побудова роботи є цілісною та узгоджується з поставленою метою і завданнями дослідження.

Разом із тим у тексті дисертації наявні поодинокі зауваження редакційно-технічного характеру. Дисертаційна робота містить деякі орфографічні та стилістичні помилки. Розділ «Матеріали та методи дослідження» викладений занадто детально.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру, не впливають на достовірність отриманих результатів та не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи.

Запитання, що виникли у процесі рецензування роботи.

1. Яким чином запропонований у дисертації мультимодальний підхід може вплинути на клінічну тактику ведення пацієнтів із підозрою на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки на етапах первинного звернення та динамічного спостереження?

2. Які умови, на думку автора, є необхідними для широкого впровадження кількісної ультразвукової стеатометрії в систему охорони здоров'я України з урахуванням кадрових, технічних і нормативних аспектів?

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

«Мультиmodalні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що має суттєву наукову новизну та практичну спрямованість і вносить вагомий внесок у розвиток сучасної променевої діагностики та клінічної медицини.

За рівнем актуальності обраної теми, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обсягом та глибиною проведених досліджень, методологічною коректністю, науковою новизною й обґрунтованістю сформульованих висновків дисертаційна робота Жайворонка Максима Миколайовича «Мультиmodalні променеві дослідження в ранній діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки» 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 січня 2022 року № 44 (зі змінами), а також наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Жайворонко Максим Миколайович повністю заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю І6- Технології медичної діагностики та лікування (наукова спеціальність 14.01.23 – Променева діагностика та променева терапія).

Офіційний опонент -

завідуючий відділенням

променевої діагностики дітей та дорослих

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства

НАМН України»,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Борис ТАРАСЮК
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР ЦЕНТРУ