

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, доцента
кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного
медичного університету ім. О. О. Богомольця**

КРИСТАН ЕЛІНИ ГЕОРГІЄВНИ

**на дисертаційну роботу аспірантки кафедри гастроентерології, дієтології
і ендоскопії НОСКО НАТАЛІ ОЛЕКСІЇВНИ «Обґрунтування
онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною
жировою хворобою печінки», яка подана до спеціалізованої вченої ради
26.613.244 Національного університету охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика, що створена відповідно до наказу Національного
університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика від 18. 06.2025
р. (Протокол №6) для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(спеціалізація 14.01.36 «Гастроентерологія»).**

Актуальність обраної теми

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) сьогодні розглядається не лише як локалізоване ураження гепатоцитів, а як мультифакторна патологія, тісно пов'язана з широким спектром системних порушень. Актуальність її вивчення обумовлена стрімким зростанням поширеності, складністю патогенезу, високим ризиком прогресування до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, а також численними супутніми захворюваннями, що ускладнюють клінічну картину.

Сучасні дослідження вказують на провідну роль інсулінорезистентності як центрального патофізіологічного механізму, що запускає каскад метаболічних і запальних змін у печінці. Поряд із цим зростає увага до ролі біохімічних маркерів, зокрема гіперферитинемії та гіпергомоцистеїнемії, які не лише відображають рівень системного запалення та оксидативного стресу, а й можуть слугувати потенційними предикторами тяжкості перебігу НАЖХП. Підвищення концентрацій феритину та гомоцистеїну у пацієнтів із НАЖХП потребує подальшого вивчення з метою включення цих показників до персоналізованих моделей оцінки ризику.

Особливий інтерес також викликають генетичні фактори, що лежать в основі індивідуальної схильності до розвитку НАЖХП та її ускладнень. Генетичні варіації, зокрема в генах *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* та *GCKR*, були ідентифіковані як ключові детермінанти тяжкості стеатозу, фіброзу та швидкості прогресування патологічного процесу. Поглиблення знань у галузі генетики НАЖХП відкриває перспективи для прецизійної медицини та індивідуалізованих підходів у лікуванні.

НАЖХП рідко протікає ізольовано — вона, як правило, супроводжується численними коморбідними станами, такими як цукровий діабет 2 типу, ожиріння, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, порушення обміну ліпідів і сечової кислоти. Це зумовлює потребу в інтегрованому підході до ведення таких пацієнтів, що включає тісну співпрацю гастроентеролога, ендокринолога, кардіолога, нефролога, дієтолога та за потреби — генетика. Мультидисциплінарна командна робота стає ключовою умовою ефективного ведення пацієнтів із НАЖХП, особливо у випадках тяжких та поліморбідних форм.

У світлі значної кількості наукових досліджень, що публікуються щороку з теми НАЖХП, постає гостра потреба у систематизації наявних даних. Велика частина цих досліджень має різномірний дизайн, включає обмежену вибірку або базується на неоднорідних критеріях діагностики, що ускладнює інтеграцію результатів у клінічну практику. Таким чином, актуальними є метааналізи, систематичні огляди та міждисциплінарні наукові підходи, що дозволяють формувати цілісне уявлення про механізми хвороби та ефективні стратегії втручання.

Враховуючи вищезазначене, дослідження НАЖХП на сучасному етапі вимагає комплексного, системного підходу, що інтегрує біомолекулярні, генетичні, клінічні та міждисциплінарні дані з метою підвищення якості діагностики, прогнозування та лікування цього складного захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я 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).

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертацій, затвердженими наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.). Структура дисертації відповідає актуальним вимогам. Робота складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, дизайну, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, чотирьох додатків. Використані джерела включають 234 найменування, з яких більшість не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспіранткою тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 22 таблицями та 29 рисунками. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 «Неалкогольна жирова хвороба печінки, класифікація, патогенез, діагностика та лікування. (Аналітичний огляд літератури)» складається з дев'яти підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою і розкривають сучасні дані стосовно НАЖХП, та потреби систематизації та узагальнення наукових даних по даній тематиці. Авторка наукової роботи детально проаналізувала епідеміологію, сучасні погляди на патогенетичну гіпотезу «множинних ударів», яка пояснює та демонструє багатофакторність при формуванні інсулінорезистентності, як спільної ланки патогенезу не тільки НАЖХА, а і ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань.

Окремими підрозділами представлені оновлені критерії діагностики НАЖХП, нова номенклатура, підходи до діагностики стеатозу та фіброзу печінки, новітні алгоритми прийняття клінічного рішення для лікарів провідних світових асоціацій по вивченню хвороб печінки, підходи до лікування. Окремий підрозділ присвячений освітленню питання онтології знань з основними поняттями та визначеннями, як новітній підхід в навчально-освітньому процесі.

Розділ 2 «Дизайн, матеріали та методи дослідження» складається з п'яти підрозділів. Розділ написаний із дотриманням всіх норм. Дисертанткою докладно описані та проілюстровані програма та дизайн дослідження з описом груп та їх характеристикою. Зазначено, що у дослідження було залучено 174 пацієнта віком від 20 до 60 років, група з НАЖХП включала 85 осіб, група контролю - 89 осіб.

Автором чітко окреслені в окремих підрозділах клінічна характеристика пацієнтів групи НАЖХП та групи контролю й лабораторно-інструментальні методи дослідження. В роботі використовувались сучасні методики, відповідно до принципів належної клінічної практики, які дозволили досягнути мети дослідження. Окремий підрозділ присвячено когнітивно інформаційній технології «Поліедер», як методу створення онтологічної моделі. Детально описані статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених завдань.

Зазначено, що дослідження було схвалено біоетичною комісією, перед дослідженням у пацієнтів було отримано інформовану згоду, дотримувались умови конфіденційності пацієнтів.

В окремій таблиці 2.1. «Кількісна складова клінічної частини дослідження» систематизовані та узагальнені напрямки, завдання, методи дослідження та кількість спостережень по кожному із розділів, що дозволяє оцінити цілісність проведеного дослідження.

Розділі 3. «Обґрунтування доцільності визначення індексу НОМА-IR для формування групи ризику розвитку НАЖХП у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу» складеться з трьох підрозділів. В першому підрозділі представлена порівняльна характеристика лабораторних показників інсулінорезистентності та жирового обміну в групі НАЖХП та в групі контролю. В другому підрозділі представлені результати незалежного розподілу узагальненої групи НАЖХП та групи контролю методом кластерного аналізу з метою пошуку нового кластеру диференційовки з подальшою характеристикою антропометричних даних, показників вуглеводного та ліпідного обміну в утворених п'яти групах. Отримані дані продемонстрували, що інсулінорезистентність, яку ми можемо розрахувати використовуючи індекси НОМА-IR та НОМА-2 IR Calculator, з'являється значно раніше до змін в рівні глюкози крові, тригліцеридів та ХЛ ЛПНЩ, як критеріїв кардіометаболічних факторів ризику для встановлення діагнозу НАЖХП, в пацієнтів без цукрового діабету 2 типу. На рисунках продемонстровано, що зниження чутливості тканин до інсуліну з'являється раніше за підвищення функції В клітин підшлункової залози, що можна використовувати для ранішнього призначення немедикаментозного лікування інсулінорезистентності, як стану, що передуює розвитку НАЖХП та ЦД 2 типу, які є патологіями із спільними ланками патогенезу. Значення індексу НОМА-IR $> 1,8$ запропоновано розглядати, як межеве для початку формування інсулінорезистентності.

В третьому підрозділі продемонстровано, що підвищений рівень феритину асоціюється з НАЖХП як у жінок так і у чоловіків. В той же час, підвищений рівень феритину може мати поліетіологічну природу, що потребує проведення диференційної діагностики через можливу зміну лікувальної тактики. Тому дослідження на генетичний ризик розвитку гемохроматозу може розглядатись як додатковий метод обстеження при підвищеному рівні феритину крові у пацієнтів з НАЖХП і без НАЖХП.

Розділ 4. «Визначення наявності впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені MTHFR на розвиток НАЖХП. Обґрунтування доцільності визначення рівня гомоцистеїну в пацієнтів з НАЖХП» складається з трьох підрозділів. Продemonстровано, високу розповсюдженість наявності поліморфних варіантів у генах фолатного циклу з переважанням комбінації наявності двох та трьох поліморфних варіантів над наявністю одного поліморфного варіанта.

В даному розділі не доведено статистично значущого впливу поліморфних варіантів MTHFR 677 C>T та MTHFR 1298 A>C на розвиток НАЖХП ($p > 0,05$). Для цього було використано статистичний метод апарат множинної логістичної регресії.

Не виявлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$) між рівнем гомоцистеїну крові у пацієнтів з НАЖХП та групи контролю, що пояснюється молодим віком, відсутністю фіброзу і стеатогепатиту, незначною часткою (6,2%) гіпертонічної хвороби серед пацієнтів групи НАЖХП.

Розділ 5 «Створення онтологічної моделі «медична допомога хворим з неалкогольної жирової хвороби печінки», що є складовою онтології «системна біомедицина»» описує етапи створення онтології, її характеристики, чотири варіанти відображення, кожна з яких має певні опції для зручності використання: об'єктне, табличне, графове відображення та відображення у вигляді призми. Варіанти відображення продемонстровані рисунками, з метою кращої візуалізації.

Кінцевим результатом роботи є створена покрокова схема прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні, яка була створена в шляхом систематизації наукових даних та включає отримані власні дані та демонструє результат поставленої мети роботи.

Висновки та практичні рекомендації сформовані грамотно, є обґрунтованими та відповідають результатам дисертаційного дослідження.

Список літератури складений згідно з існуючими вимогами, із чітким дотриманням правил щодо бібліографічних посилань.

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 конференціях: Всеукраїнська науково-методична відеоконференція «Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини 2018». (м. Запоріжжя 25-26 квітня 2018); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (м. Київ, 16-17 травня 2019); Науково-практична конференція «ХІ Український гастроентерологічний тиждень» (м. Одеса, 3-4 жовтня 2019); Всеукраїнська науково-практична конференція «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених» (м. Київ, 19 лютого 2020); Всеукраїнська науково-практична конференція «YOUNG SCIENCE 2.0» для молодих вчених» (м. Київ, 20 листопада 2020); Науково практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» для молодих вчених» (м. Київ, 26 березня 2021); XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021); Науковий симпозіум з міжнародною участю XXIII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України. Академії здорового харчування. «Коморбідні стани в гастроентерології, мультидисциплінарний підхід» (м. Київ, 23 квітня 2021 в режимі on-line).

Науково практична конференція в режимі онлайн\офлайн «XIII Український гастроентерологічний тиждень» (м. Київ, 23-34 вересня 2021); Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» для молодих вчених» (м. Київ, 30 травня 2022); Конгрес присвячений 170-літтю з дня народження І. Я. Горбачевського «XXVIII конгрес студентів та молодих вчених “Майбутнє за наукою”» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024); Всеукраїнський симпозиум з міжнародною участю XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні підходи до профілактики, діагностики, та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології» (м. Київ, 4-5 квітня 2024); Всеукраїнський симпозиум з міжнародною участю 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» (м. Київ, 3-5 квітня 2025).

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна роботи полягає в одержанні нового значення $\text{НОМА-IR} \geq 1.8$, як межі для формування групи ризику розвитку НАЖХП, з профілактичною метою, в когорті без ЦД 2 типу. Удосконалено доцільність визначення рівня феритину крові в пацієнтів з НАЖХП з подальшим дослідженням на ризик розвитку гемохроматозу осіб з його підвищеним рівнем. Доведено відсутність впливу поліморфних варіантів 677 C>T й 1298 A>C в гені MTHFR на розвиток НАЖХП. Створено покрокову схему прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні.

Вперше створено онтологічну модель «Медична допомога хворим з НАЖХП», використання якої є принципово новим підходом в навчанні лікарів з теми НАЖХП/МАСХП.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Ознайомившись із текстом дисертації, можна стверджувати, що підхід дисертанта до обраної теми та поставлених завдань пошуку відзначається ґрунтовністю дослідження. Дисертаційна робота виконана на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні.

Авторка методично підійшла до вирішення поставлених завдань з використанням сучасних інформаційних методів дослідження, з наступною математико-статистичною обробкою одержаних даних із застосуванням пакету прикладної статистичної програми, що забезпечило достовірність та репрезентативність отриманих результатів.

Наукові положення, висновки, рекомендації базуються на результатах, що були отримані в процесі виконання роботи, достатньо аргументовані та відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають об'єктивний характер та цілком логічні, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, витікають із власних результатів, що свідчать про їх достовірність та репрезентативність. Таблиці та рисунки підтверджують достовірність отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів

Формування групи ризику розвитку НАЖХП з використанням розрахованого межового значення індексу $\text{НОМА-IR} \geq 1.8$, є методом профілактики даної патології, через можливість обґрунтовано починати немедикаментозне лікування інсулінорезистентності, що потенційно відстрочить дебют хвороби чи буде сприяти запобіганню їй. Враховуючи, що наразі нема ефективного медикаментозного лікування НАЖХП, саме профілактика його є запорукою зменшення захворюваності.

Враховуючи результати виявлення підвищеного ризику розвитку гемохроматозу в 5,6 % випадків серед пацієнтів з НАЖХП та групи контролю,

практична значимість полягає в більш широкому використанні даних досліджень серед пацієнтів з підвищеним рівнем феритину, за для вчасної зміни лікувальної тактики та покращення прогнозу життя в даній когорті пацієнтів.

Використання покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП/МАСХП на різних рівнях надання медичної допомоги в Україні було впроваджено в лікувально-діагностичний процес у гастроентерологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №8 та в клініці «INTO-SANA» й рекомендовано для використання в лікувально-діагностичному процесі лікарів терапевтів та гастроентерологів, згідно актів впровадження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Зауваження до дисертаційної роботи та запитання до автора

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі. Суттєвих зауваження до роботи нема. Серед зауважень щодо дисертаційної роботи можна виділити наступні:

1. Нема порівняння даних АЛТ, АСТ.
2. Таблицю 3.6 важка для сприйняття, бажано розбити на окремі таблиці з порівнянням двох груп.
3. Не проведено кореляції між рівнем феритину та С реактивного білку, як критерія загального запалення.

В межах наукової дискусії хочеться отримати відповідь на такі запитання:

1. Чи оцінювались особливості сімейного та репродуктивного анамнезу в пацієнтів з наявністю поліморфних варіантів 677 C>T та 1298 A>C в гені *MTHFR*?
2. Чи потрібно, на Вашу думку оцінювати рівень фолієвої кислоти та вітаміну В 12 у пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією?

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 виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Аспірантці вдалося досягнути мети дослідження та зробити відповідні висновки.

У своїй роботі здобувачка Носко Наталя Олексіївна запропонувала критерії для формування групи ризику розвитку НАЖХП в рамках створеної покрокової схеми прийняття клінічного рішення ведення пацієнтів з НАЖХП.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертація аспірантки Носко Наталії Олексіївни «Обґрунтування онтологічної моделі медичної допомоги хворим з неалкогольною жировою хворобою печінки» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю 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.

Аспірантка Носко Наталія 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»).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

доцент кафедри пропедевтики внутрішньої

медицини №2 Національного медичного

університету імені О. О. Богомольця

Е. Г. Крістіан