

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця Шипуліна Вадима Петровича

на дисертаційну роботу Григи Василя Івановича на тему:

«Клініко-патогенетичні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та їх лікування», яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 61.051.026 у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

### **Актуальність теми дисертації**

В останні роки відзначається зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки паралельно зі збільшенням частоти розвитку ожиріння та цукрового діабету II типу.

Неалкогольна жирова хвороба печінки займає провідну роль серед інших етіологічних форм хронічних уражень печінки в західних країнах, і в даний час її розглядають як одну з основних причин розвитку криптогенного цирозу печінки.

Метаболічний синдром, що включає в себе порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет II типу і/або інсулінорезистентність, підвищення артеріального тиску, центральне ожиріння, а також дисліпідемію – набув значного поширення в популяції.

У західних країнах неалкогольну жирову хворобу печінки діагностують у 17-46% дорослого населення і досягає 90% в популяції пацієнтів з ожирінням. Отже, ураження печінки часто розвивається при наявності

метаболічному синдрому і його компонентів, які служать додатковими факторами ризику прогресування хвороби.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної держбюджетної теми № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), що виконувалася на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» у 2015-2017 рр., а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) за 2018-2020 рр.

Згідно біоетичної комісії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол №3/2 від 12 грудня 2018 року) всі матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та інструментальних досліджень, відповідають вимогам норм біоетики та рекомендацій Гельсінської декларації.

### **Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність**

Сформульовані автором наукові положення, зроблені висновки та практичні рекомендації є достовірними та обґрунтованими, і повністю відповідають визначеній меті та завданням дослідження, мають як науково-теоретичне, так і практичне значення.

При проведенні досліджень здобувач керувався основними положеннями Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини.

Для достовірності дослідження відібрано 186 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному та ендокринологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР за 2018-2021 рр, а також на амбулаторно-поліклінічному лікуванні по місцю проживання.

Хворих на НАЖХП розподілили на дві групи в залежності від наявності чи відсутності ЦД II типу. В I групу ввійшло 110 хворих на НАЖХП та ЦД II типу, в II групу – 76 хворих на НАЖХП (без ЦД II типу).

Для постановки діагнозу використовували загальноприйняті методи обстеження. Також проводили спеціальні лабораторні методи дослідження: визначення рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину у крові та калі, показника Р-селектину та ендотеліну-1 у сироватці крові. Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні, їх інформативність та достовірність не викликають сумнівів.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшов методологічно вірно, послідовно виконуючи етапи дослідження, завершивши таким чином, виконання мети дослідження.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертанта обґрунтовано вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети та завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень.

На підставі проведених досліджень дисертантом сформульовано 6 висновків та 4 практичних рекомендацій. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень автора, є достатньо аргументованими і доведеними.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Встановлена доцільність проведення еластометрії печінки та фібротестів у хворих на цукровий діабет II типу для визначення функціонального стану та стадії ураження печінки.

Вперше хворим на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки проведено визначення рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину у сироватці крові і калі, а також його кліренс та доведено його інформативність для дослідження порушення кишечного бар'єру у даних пацієнтів.

Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною концентрації Р-селектину у сироватці крові та вираженістю дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Вперше хворим на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки доведено доцільність використання комбінованого пробіотику для корекції нейровегетативних та когнітивних порушень у даних пацієнтів.

Запропонований диференційований підхід лікування хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня ураження печінки, дисбіотичних змін, вираженості ДЕ та амінокислотного дисбалансу, а також нейровегетативних та когнітивних порушень.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Встановлена інформативність проведення еластометрії печінки та фібротестів для раннього виявлення ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу.

Обґрунтована доцільність визначення рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину у сироватці крові та калі, а також його кліренс для виявлення порушень кишкового бар'єру у даних пацієнтів.

Аргументована інформативність визначення динаміки рівня Р-селектину у сироватці крові, як вазодилітатора та маркера формування дисфункції ендотелію у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Встановлена доцільність визначення змін судин головного мозку у поєднанні з нейропсихометричним тестуванням для виявлення когнітивних

порушень у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Виявлена доцільність призначення комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушення у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Доведена ефективність проведення комплексної терапії хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки із використанням мелатоніну та комбінованого пробіотика для корекції порушень вуглеводного й ліпідного обмінів, а також амінокислотного дисбалансу і когнітивних порушень.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров'я: КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР; Мукачівська центральна районна лікарня ім. Святого Мартина; КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР; ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»; КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»; КНП «ЦПМСД» №2 м. Вінниця; кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Результати дисертації опубліковані у 16 публікаціях: 8 статей у вітчизняних фахових наукових виданнях, 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав внесених до науково-метричної бази даних SCOPUS, 5 публікацій матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, а також 1 інша публікація.

## **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

Відповідно до результатів перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікацій. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюванням здобувача, текст дисертаційного дослідження є оригінальним. За результатом комп'ютерного тестування системою пошуку плагіату «Unichesk» електронної форми дисертації Григи Василя Івановича на тему: «Клініко-патогенетичні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та їх лікування», не було виявлено академічного плагіату.

## **Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи**

Структура та обсяг дисертації визначаються метою, задачами та предметом дослідження. Дисертаційне дослідження складається із вступу, 6 розділів, висновків, аналізу та узагальнення результатів дослідження, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (130 найменувань (40 кирилицею, 90 латиницею)) та додатків. Дисертація викладена на 218 сторінках з обсягом основного тексту на 194 сторінках машинописного тексту.

Дисертаційна робота ілюстрована 54 таблицями і 12 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно-виражену наукову дисертаційну роботу.

У вступі висвітлена актуальність проблеми, сформульована мета роботи, яка полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу шляхом розробки диференційованих методів їх терапії на основі вивчення особливостей ураження печінки, зміни кишкового бар'єру, амінокислотного дисбалансу, порушень рівнів біологічно активних речовин у сироватці крові та калі,

дисфункції ендотелію та нейровегетативних і когнітивних порушень у даних пацієнтів. Наведено 6 завдань дослідження, розв'язання яких спрямовано на досягнення мети роботи. Окреслена наукова новизна одержаних результатів, практичне значення роботи та обґрунтована доцільність проведення даного наукового дослідження.

Перший розділ «Огляд літератури» складається з 2 підрозділів, у яких висвітлені сучасні уявлення про патологію травної системи у хворих на ЦД II типу.

Проведене дисертантом дослідження літературних джерел за останні 10 років демонструють глибоке розуміння ним проблеми, що вивчається. Зміст цього розділу відповідає характеру дисертаційного дослідження. Літературні дані у повному обсязі ілюструють актуальність теми дослідження, визначають коло невирішених питань та логічно обґрунтовують постановку мети і завдань даного дослідження.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наводяться загальна клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, методи обстеження та статистична обробка даних. Групи пацієнтів для порівняння результатів дослідження і лікування ретельно сформовані з урахуванням віку та статті. При цьому дисертант органічно поєднує загально клінічні та інструментальні дослідження з результатами анкетування для визначення когнітивних порушень, що дозволяє вичерпно відповісти на завдання, поставлені в дисертації. Отримані матеріали оброблені з використанням статистичних методів, що роблять достовірні висновки роботи. Аналіз роботи цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість здобувача.

У третьому розділі «Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет II типу та ураження печінки» відображені результати особистих досліджень щодо вивчення клінічних та лабораторно-інструментальних проявів ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу. Дані дослідження переконливо доводять, що у хворих на цукровий діабет II типу у переважній більшості відсотків випадків ураження печінки визначається на стадії неалкогольного

стеатогепатиту. При цьому, клінічні ознаки ураження печінки виражені мінімально. Доведена висока інформативність зсувнохвильової еластометрії та онлайн фібротестів тестів для визначення ступеня ураження печінки.

У четвертому розділі оцінюються порушення мікробного складу товстої кишки та зниження рівнів амінокислот у сироватці крові у обстежених пацієнтів. Автор доводить, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні цукрового діабету II типу має місце порушення кишкового бар'єру, що і може слугувати причиною щодо зниженого амінокислотного забезпечення організму. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу визначаються порушення когнітивних функцій та емоційної сфери на фоні ураження екстракраніальних судин головного мозку внаслідок формування ендотеліальної дисфункції.

У п'ятому розділі наведено результати комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу. Встановлено висока ефективність комплексного лікування із використанням мелатоніну у поєднанні з комбінованим пробіотиком. Доведена їх ефективність та доцільність використання у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу, що проявляється більш вираженим покращенням клініко-лабораторних та інструментальних показників ураження печінки, а також сприяють нормалізації порушень нейровегетативного статусу.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» написаний в дискусійному стилі, що підсумовує основні результати дисертаційної роботи автора. Дисертантом узагальнюються питання, що висвітлюють актуальність і суть роботи, обґрунтовуються та пояснюються отримані результати, проводяться їх порівняння з даними інших дослідників.

Отже, мета та завдання роботи Григи В.І. виконані на належному рівні. Це дозволило здобувачу одержати низку нових результатів, що відображають особистий внесок автора. Структура дисертації чітка і послідовна, що надає можливість глибоко розкрити тему та вирішити поставлені дослідницькі

завдання. Висновки і практичні рекомендації цілком відповідають поставленій меті і завданням роботи, логічно випливають із результатів проведених досліджень, містять цифровий матеріал та підтверджуються статистичними показниками. Основні теоретичні положення, висновки та пропозиції дисертації знайшли відображення у достатній кількості публікації у наукових фахових виданнях з медичних наук, а також у тезах наукових повідомлень на всеукраїнських та міжнародних конференціях.

### **Зауваження та недоліки дисертаційної роботи**

Оцінюючи в цілому позитивно контекст і оформлення дисертаційної роботи Григи В.І., слід відмітити й недоліки, що не мають принципового значення. Дисертація не позбавлена граматико-стилістичних помилок, не досить вдалих висловів. Однак слід звернути увагу на перенавантаженість окремих таблиць та рисунків, що ускладнює доступне сприйняття інформації.

Вказані побажання та зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і зовсім не перешкоджає загальному позитивному враженню від роботи.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою до Григи Василя Івановича виникли запитання, на які хотілося б почути відповіді:

1. Що більше впливає на порушення кишкового бар'єру – дисбаланс аеробної чи анаеробної мікрофлори?
2. Чи є відмінності щодо чутливості та специфічності еластометрії та онлайн фібротестів при вираженості ступені ураження печінки у досліджуваних пацієнтів?
3. Чи спостерігались побічні дії мелатоніну та комбінованого пробіотика при застосуванні їх у досліджуваних пацієнтів?

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація здобувача Григи Василя Івановича на тему: «Клініко-патогенетичні особливості ураження печінки у хворих на цукровий діабет II типу та їх лікування», є самостійно завершеною науковою працею. Робота вирішує актуальне завдання внутрішньої медицини, а саме удосконалення ефективності ранньої діагностики та тактики ведення хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет II типу.

Дана робота за актуальністю теми, сучасними методами дослідження, обсягом обстежень, отриманими практичними результатами, їх новизною та інформативними висновками і практичними рекомендаціями відповідає вимогам до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» згідно з п.10 “Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого постановою КМУ від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами) та «Вимогами до оформлення дисертацій», затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент,

завідувач кафедри

внутрішньої медицини №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

д.мед.н., професор

