

ВІДГУК

офіційного опонента, член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора, директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» Степанова Юрія Мироновича 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.

Неалкогольна жирова хвороба печінки включає дві форми, які розрізняються за морфологічними ознаками і життєвим прогнозом, а саме – неалкогольний жировий гепатоз та неалкогольний стеатогепатит, що охоплює широкий спектр важких захворювань, таких як фіброз, цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. У західних країнах НАЖХП діагностують у 17-46% дорослого населення і досягає 90% в популяції пацієнтів з ожирінням. Отже, ураження печінки часто розвивається при наявності метаболічного 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.

Дисертаційна робота базується на результатах обстеження 186 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні цукрового діабету II типу та без цукрового діабету II типу, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в

ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради протягом 2018-2021 років, а також на амбулаторно-поліклінічному лікуванні по місцю проживання. Отриманий цілком достатній обсяг досліджень для проведення аналізу результатів і його узагальнення.

Для постановки діагнозу використовували загальноприйняті методи обстеження. Також проводили спеціальні лабораторні методи дослідження: визначення рівня α_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.

Всі експериментальні дані статистично оброблені і їх достовірність не викликає сумніву. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування і доведення достовірності рекомендацій та висновків, що сформульовані у дисертації.

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 ЦД II типу для визначення функціонального стану та стадії ураження печінки.

Вперше хворим на ЦД II типу та НАЖХП проведено визначення рівня α_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 ДЕ у хворих на ЦД II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки.

Вперше хворим на ЦД II типу та НАЖХП доведено доцільність використання комбінованого пробіотика для корекції нейровегетативних та когнітивних порушень у даних пацієнтів.

Запропонований диференційований підхід лікування хворих на ЦД II типу та НАЖХП залежно від ступеня ураження печінки, дисбіотичних змін, вираженості ДЕ та амінокислотного дисбалансу, а також нейровегетативних та когнітивних порушень.

Практичне значення отриманих результатів

В результаті проведеного дослідження встановлена інформативність проведення еластометрії печінки та фібротестів для раннього виявлення ураження печінки у хворих на ЦД II типу.

Обґрунтована доцільність визначення рівня α_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 вазодилатора та маркера формування ЕД у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Встановлена доцільність визначення змін судин головного мозку у поєднанні з нейропсихометричним тестуванням для виявлення когнітивних порушень у хворих на ЦД II типу та НАЖХП.

Доведена ефективність проведення комплексної терапії хворих на ЦД II типу та НАЖХП 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 «Unicheck» 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

Дисертаційна робота має традиційну форму, написана українською мовою, загальним обсягом 218 сторінок комп'ютерного тексту, з яких обсяг основного тексту становить 194 сторінок. Складається з анотацій (англійською

та українською мовами), переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Список використаних літературних джерел налічує 130 робота, з яких 40 – кирилицею, 90 – латиницею. Дисертація ілюстрована 12 рисунками та 54 таблицями. Загальний обсяг та структура дисертаційної роботи відповідає вимогам атестаційної комісії МОН України щодо дисертаційних робіт.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання роботи конкретні та аргументовані, логічно узгоджені та відповідають змісту дисертації. Об'єктивно викладені наукова новизна і практичне значення результатів дослідження. 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.

Автором обґрунтовано актуальність роботи та її зв'язок з пріоритетними напрямками науки.

Вступ складається із 9 сторінок, де чітко та лаконічно висвітлено актуальність вибраної теми, якій присвячена робота, коротко обґрунтовано важливість наукового пошуку, взаємозв'язок з науковими програмами, сформульовані мета та виділено завдання, предмет дослідження, чітко висвітлена наукова новизна та практичне значення роботи, наведена інформація про впровадження отриманих результатів у практику, апробація та список публікацій. Даний розділ оформлено згідно вимог атестаційної комісії МОН України та містить всі пункти та інтерпретацію.

Розділ 1 присвячений огляду літературних джерел щодо сучасних уявлень про патологію травної системи у хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки, як полісистемної патології.

Здобувач продемонстрував обізнаність у даній проблемі та показав вміння аналізувати складні іноземні джерела щодо мультисистемного підходу

до лікування цукровий діабет II типу та неалкогольної жирової хвороби. Викладений на 23 сторінках.

Розділ 2 показано вибір запропонованих методів дослідження, вказує на необхідність їх застосування, в тому числі інструментальних. В ході дослідження обстежено достатню кількість пацієнтів, а чисельність використаних сучасних лабораторних, інструментальних та статистичних методів відповідають вимогам, щодо дисертаційної роботи. Структура дизайну дослідження чітко описана та етапність його проведення обґрунтована. Також висвітлені методики всіх спеціальних методів, що були використані в ході даного дослідження, включаючи методи статистичного аналізу. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними. Викладений на 15 сторінках, містить 1 таблицю, 2 рисунки та 2 формули.

В **розділі 3** представлені результати особистих досліджень щодо вивчення клінічних та лабораторно-інструментальних проявів ураження печінки у хворих на ЦД II типу. Дані дослідження доводять, що у хворих на ЦД II типу у переважній більшості випадків ураження печінки визначається на стадії неалкогольного стеатогепатиту. При цьому, клінічні ознаки ураження печінки виражені мінімально. Викладений на 19 сторінках, містить 10 таблиць та 2 рисунки.

Розділ 4 складає 26 сторінок, має 3 підрозділи, містить 18 таблиць та 1 рисунок. В даному розділі оцінюються порушення мікробного складу товстої кишки та зниження рівнів амінокислот у сироватці крові у обстежених пацієнтів. Дисертант доводить, що у хворих НАЖХП на фоні ЦД II типу має місце порушення кишкового бар'єру, що і може слугувати причиною щодо зниженого амінокислотного забезпечення організму. У хворих на НАЖХП та ЦД II типу визначаються порушення когнітивних функцій та емоційної сфери на фоні ураження екстракраніальних судин головного мозку внаслідок формування ендотеліальної дисфункції.

Розділ 5 складає 16 сторінок, розділений на 2 підрозділи та містить 6 таблиці та 4 рисунків. Наведені результати диференційованих схем лікування хворих на НАЖХП та ЦД II типу. Встановлено висока ефективність комплексного лікування із використанням мелатоніну у поєднанні з комбінованим пробіотиком. Доведена їх ефективність та доцільність використання у хворих на НАЖХП та ЦД II типу, що проявляється більш вираженим покращенням клініко-лабораторних та інструментальних показників ураження печінки, а також сприяють нормалізації порушень нейровегетативного статусу.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертант робить акценти на основних положеннях роботи, аналізує результати власних досліджень, визначає їх перспективність та значення для клінічної медицини. Розділ охоплює всі напрямки дисертаційної роботи.

Всі розділи власних досліджень закінчуються коротким узагальненням та посиланням на публікації автора, в яких висвітлено основні положення розділів.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, отриманим результатам і ґрунтуються на основних положеннях роботи.

Дисертація написана літературною українською мовою, стилістично грамотно, майже без технічних помилок, із вдалим авторськими діаграмами і рисунками.

Таким чином, провівши аналіз даної дисертаційної роботи, можу дійти до висновку, що мета та виставлені завдання в ході виконання дослідження були виконані, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

Висновки коротко характеризують поставлені завдання даного дослідження, стисло висвітлюють отримані результати та можуть бути основою для застосування практичних рекомендацій.

Список літератури оформлений до бібліографічних вимог та рекомендацій. Переважають іншомовні джерела останніх п'яти років.

Додатки представлені списком публікацій здобувача під час апробації матеріалів дисертації та актами впровадження.

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. Чи призначались хворим в досліджуваних групах статини, враховуючи наявність у більшості з них вираженої дисліпідемії з переважанням високих рівнів холестерину?

2. У хворих на цукровий діабет II типу та неалкогольну жирову хворобу печінки Ви встановили цілий спектр когнітивних порушень. Як, на Вашу думку: це відбувається за рахунок атеросклеротичних змін судин головного мозку, що супроводжують метаболічний синдром, або можна казати про певний суто специфічний вплив скомпроментованої печінки при НАЖХП?

3. Для чого в лікуванні хворих використовували селективний антибіотик рифаксимін? Який режим лікування рифаксиміном був застосований?

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 «Тимчасового порядку 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 (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент,

директор ДУ «Інститут

гастроентерології НАМН України»,

д.мед.н., професор, член-кореспондент

НАМН України



Юрій СТЕПАНОВ

Підпис член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Степанова Юрія Мироновича засвідчую.

Начальник ФАВ



Вікторія МАЗУР

3 грудня 2021 року