

ВІДГУК

офіційного опонента, директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Юрія Мироновича Степанова на дисертаційну роботу Барані Василя Євгеновича «Особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу та їх корекція», яка представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ 61.051.025 Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України, що створена відповідно до наказу МОН України №1099 від 13.10.2021, для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми

Цукровий діабет (ЦД) у всіх його формах – це проблема глобального рівня, яка стає тяжким людським та соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу, незалежно від рівня її економічного розвитку та доходів населення. Патології підшлункової залози (ПЗ), у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами розповсюдження, відсотком хворих, що тимчасово, а той і постійно втратили працездатність, без перебільшення також можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності.

Дискусія на тему про те, як пов'язані між собою ХП і ЦД, ведеться досить давно, але в існуючих консенсусах цьому питанню приділено невелику увагу, а сформульовані положення мають недостатньо високий рівень доказовості. Підшлункова залоза є унікальним органом із надзвичайно складною анатомо-фізіологічною організацією. Одночасне існування тканин, що володіють ендокринною та екзокринною активністю, вимагало проведення багаторічних досліджень для вивчення функціональних взаємозв'язків між цими двома частинами органу. На сучасному етапі розвитку медичної науки приходить розуміння того, що ці різні відділи ПЗ є частиною одного органу, тому порушення екзо- і ендокринної функції слід розглядати цілісно, в рамках так званої ацинарно-острівцево-ацинарної осі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) за 2018-2020 рр.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна

Основні наукові положення дисертаційної роботи, висновки та рекомендації, які сформульовані в дисертації, є обґрунтованими. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Наукова робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень – у дослідженні взяли участь 178 хворих на ХП на фоні ЦД 2 типу (І група – n=90) та без ЦД 2 типу (І група – n=88), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» ЗОР, у хірургічному відділенні №1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина, а також на диспансерному обліку в сімейного лікаря, дільничного терапевта протягом 2019-2021 років.

Для виконання даної роботи використовувалися загальноклінічні, лабораторні (показники загального аналізу та біохімічного аналізу крові, визначення рівня інсуліну, С-пептиду, глікозильованого гемоглобіну, гастрину, соматостатину, холецистокініну, гомоцистеїну, ендотеліну-1, вітамінів групи В, вільних амінокислот у сироватці крові, кал на дисбактеріоз, кал на визначення показника фекальної еластази-1); інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), ультразвукове дуплексне дослідження судин черевної порожнини, плечової артерії, ¹³C-змішаний тригліцеридний та ¹³C-амілазний дихальні тести), тести для визначення діабетичної автономної нейропатії, статистичні методи дослідження. Результати дослідження підтверджені високим рівнем статистичної достовірності. Достовірність наукових результатів, отриманих автором дисертації, не викликає сумніву.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 7 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи, є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки і рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлена доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту для виявлення вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

Вперше доведено взаємозв'язок між зниженням рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну та підвищенням концентрації гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу та ХП на фоні дисбіозу товстої кишки (ДТК) у цих пацієнтів.

Вперше встановлено взаємозв'язок між зміною концентрації гомоцистеїну у сироватці крові та вираженістю ендотеліальної дисфункції (ЕД), а також доведена їх роль у формуванні порушення кровопостачання органів черевної порожнини у хворих на ЦД 2 типу та ХП.

Розширено наукові відомості щодо формування гіпергомоцистеїнемії та її взаємозв'язок із порушенням рівня метіоніну та цистеїну у сироватці крові, що виникає при дисбіозі товстої кишки у хворих на ЦД 2 типу та ХП.

Уточнено наукові дані про особливості зміни концентрації соматостатину, гастрину, холецистокініну у сироватці крові та їх причетність до формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД 2 типу.

Доповнено наукові знання про вплив високих доз поліферментних препаратів на ендокринну функцію ПЗ у хворих на ЦД 2 типу та ХП.

Вперше доведено доцільність використання амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для нормалізації амінокислотного дисбалансу в організмі хворих на ЦД 2 типу та ХП, а також зниження рівня гомоцистеїну у сироватці крові цих пацієнтів.

Вперше запропоновано комплексне лікування хворих на ЦД 2 типу та ХП із використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12 та

Bacillus coagulans для нормалізації вираженості дисбіозу товстої кишки, а також покращення концентрації вітамінів групи В у сироватці крові цих пацієнтів.

Запропонований диференційований підхід лікування хворих на ЦД II типу та ХП залежно від вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, амінокислотного дисбалансу, дисбіотичних порушень, змін рівнів вітамінів групи В та ознак ЕД.

Практичне значення одержаних результатів

Встановлена інформативність визначення рівня фекальної еластази-1 у калі та проведення ^{13}C -змішаного тригліцеридного дихального тесту для раннього виявлення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

Доведена доцільність визначення рівня фолієвої кислоти, піридоксину, ціанокобаламіну, тіаміну для проведення їх корекції та профілактики формування гіпергомоцистемії і, як наслідок, ЕД у хворих на ЦД 2 типу та ХП.

Обґрунтовано необхідність оцінки ступеня ДТК та рівнів вільних амінокислот сироватки крові (ВАКСК) у хворих на ЦД 2 типу та ХП для призначення комплексного лікування, що сприяє профілактиці збільшення рівня гомоцистеїну, а також порушення стану судинного ендотелію у цих пацієнтів

Виявлена доцільність визначення рівня гастрину, соматостатину, холецистокініну у сироватці крові для прогнозування формування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ЦД 2 типу.

Аргументована ефективність використання високих доз поліферментних препаратів для корекції ЗСН ПЗ, а також ендокринної дисфункції ПЗ у хворих на ЦД II типу та ХП.

Обґрунтована доцільність призначення амінокислотного комплексу, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату для корекції клінічних проявів ЗСН ПЗ, а також нормалізації рівня вільних амінокислот та зниження показника гомоцистеїну у сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу та ХП.

Встановлено необхідність проведення комплексного лікування у хворих на цукровий діабет II типу та хронічний панкреатит із використанням препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*, для корекції

вираженості дисбіозу товстої кишки, рівнів вітамінів групи В у сироватці крові, а також для профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції у цих хворих.

Доведена ефективність проведення комплексної терапії у хворих на ЦД II типу та ХП із використанням високих доз поліферментного препарату у поєднанні з ППП на фоні модифікації способу життя та нормалізації рівня цукру у сироватці крові, амінокислотного комплексу (аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату) та препарату, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*, для корекції ЗСН-ПЗ, ДТК, вітамінного забезпечення, амінокислотного дисбалансу, ЕД у цих пацієнтів.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Структура дисертації відповідає сучасним вимогам. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел. Представлена бібліографія включає 187 найменувань та в повному обсязі представляє сучасні дослідження щодо даної теми і підкреслює актуальність проблеми, що вивчається. Робота ілюстрована 53 таблицями та 5 рисунками. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 - даний розділ складається з 6 підрозділів, які чітко структуровані і повністю розкривають загальну проблему ХП та ЦД 2-го типу. В розділі продемонстрований аналіз закордонних та вітчизняних літературних джерел щодо сучасних поглядів розвитку ХП та ЦД 2-го типу. Крім того, описані різноспрямовані впливи гормонів, що виробляються ПЗ та їх вклад у формування як екзокринної недостатності ПЗ, так і ЦД. Обґрунтовані впливи різних біологічно активних речовин на стан судинного ендотелію, а також вплив порушення кровопостачання у прогресування уражень ПЗ. З'ясовано перспективність досліджень щодо пошуку шляхів оптимізації лікування хворих на ХП в поєднанні з ЦД 2-го типу із врахуванням вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, зміни біологічно активних речовин, що мають властивість впливати на стан судинного ендотелію, а також дисбіозу товстої кишки

Розділ 2 - розділ складається з 4 підрозділів, написаний з дотриманням всіх норм. У ньому належним чином наведений дизайн наукової роботи, а також критерії

ХП, які були розподілені на дві групи. До першої групи входили пацієнти з ХП у поєднанні з ЦД 2-го типу (90 пацієнтів), до другої - пацієнти на ХП без ЦД 2-го типу (88 пацієнтів). Пацієнти, які входили до наукового дослідження, були обстежені на початку дослідження, а також в динаміці лікування. Хворих обох груп поділено на дві клінічні підгрупи залежно від проведеного методу лікування: 1.1 підгрупа (n=40) та 2.1 підгрупа (n=40) хворих отримували лише базисну терапію (БТ); 1.2 підгрупа (n=50) та 2.2 підгрупа (n=48) хворих додатково до БТ призначено комплексний препарат, до складу якого входять фолієва кислота, вітамін В12, *Bacillus coagulans*. Також ці хворі додатково до БТ отримували амінокислотний комплекс, що містить аргінін, бетаїн, L-карнітин, іони цитрату, по 10 мл 3 рази.

Автором були використані сучасні методи діагностики, які дозволили досягнути поставленої мети. Дослідження проводилося з дотриманням сучасних принципів біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належно клінічної практики та з особливою увагою до вимог конфіденційності.

Наведені рисунки та таблиці ілюстративні, оформлені згідно з існуючими вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння викладеного матеріалу.

Розділ 3 - в даному розділі наведена порівняльна характеристика основних досліджуваних показників у обстежених пацієнтів по групах. Було з'ясовано, що клінічний перебіг ХП залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 типу має свої особливості. У хворих на ХП та ЦД 2 типу виявлено залежність між вираженістю ЗСН ПЗ від рівня інсуліну у сироватці крові та інсулінорезистентністю (ІР). Також встановлено, що при біоімпедансному обстеженні особливістю компонентного складу тіла у хворих на ХП при ЦД 2 типу є збільшення жирової маси тіла при зменшенні м'язового компоненту, при цьому у жінок I групи частіше виявлено зменшення кісткової маси тіла порівняно із показниками хворих II групи.

Розділ 4 - аналізує показники бактеріологічного дослідження калу, вітамінне забезпечення організму та їх вплив на фактори, що забезпечують судинний тонус у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Зокрема було виявлено, що у хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено переважно дисбіоз товстої кишки (ДТК) III ст. та II ст. (у 57,8 % та у 28,9 % обстежених хворих), тоді як у хворих II групи частіше діагностовано ДТК I ст. та II ст., а також з'ясовано, що у хворих на ХП виявлено зниження рівнів вітамінів групи В (вітаміну В1, В6, В9, В12) із максимально вираженим відхиленням від норми

у пацієнтів I групи. У хворих на ХП та ЦД 2 типу виявлено гіпергомоцистеїнемія на фоні зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові, при чому рівень гомоцистеїну у сироватці крові збільшується пропорційно щодо збільшення вираженості ДТК у обстежених обох груп. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено ЕД, при цьому проявом порушення судинного опору в обстежених хворих є порушення швидкісних показників по магістральних судинах черевної порожнини. Доведено, що вираженість порушень швидкісних показників кровотоку у хворих I групи залежить від рівня гомоцистеїну, ендотеліну-1, вітаміну D та інсулінорезистентності.

Розділ 5 – аналізує показники гастроінтестинальних гормонів (ГП) у сироватці крові та прояви діабетичної автономної нейропатії у обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу і складається з двох підрозділів. У першому проведена аналіз показників ГП у обстежених хворих і встановлено зниження концентрації соматостатину (ССТ) у сироватці крові з максимально вираженими змінами у хворих I групи, а також виявлено зниження рівня холецистокініну та гастрину у сироватці крові також з максимальними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Доведено, що зміна ГП, особливо ССТ у хворих на ХП та ЦД 2 типу залежить від показника глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну та вираженості інсулінорезистентності і, у свою чергу, впливає на ЗСН ПЗ за даними дихальних тестів та концентрації ФЕ-1 у калі.

У другому підрозділі з'ясовано, що вираженість діабетичної автономної нейропатії (ДАН) у хворих на ХП та ЦД 2 типу залежить від показника HbA1c у сироватці крові та інсулінорезистентності, а також від зниження рівня вітамінів групи В у сироватці крові. Встановлено залежність між проявами ДАН у хворих I групи та порушенням швидкісних показників кровотоку по магістральним судинам черевної порожнини, що підтверджує його роль у зміні кровопостачання органів черевної порожнини, що, у свою чергу, є одним із факторів щодо прогресування уражень ПЗ при ЦД 2 типу у хворих на ХП.

Розділ 6 – охарактеризовано оцінка ефективності комплексного лікування у обстежених пацієнтів. Доведено ефективність БТ із використанням поліферментного препарату, цукрознижувального препарату (метформін) на фоні модифікації способу життя. Доведено доцільність додаткового призначення до БЛ у хворих на ХП та ЦД 2 типу амінокислотного комплексу, до складу якого входить аргінін, бетаїн, L-

карнітин та іони цитрату в поєднанні з препаратом, що містить *Bacillus coagulans* та вітаміни групи В для корекції ДТК, амінокислотного дисбалансу та дефіциту вітамінів групи В у даних пацієнтів, що, в свою чергу є ефективним методом також для корекції ЕД і сприяє покращенню кровопостачання ПЗ, і, відповідно, збільшенню ефективності БТ.

Розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження підсумовує результати роботи.

Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають із змісту роботи, є обґрунтованими.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано загалом 14 наукових працях, з яких 2 статті в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 2 статті та 1 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій та 1 стаття в іншому виданні. Зазначено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях: на 74-ій, 75-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2020-2021); IV міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук», 24 жовтня 2020, м. Миколаїв; XIII Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини», 3-4 квітня 2020, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області; Всеукраїнському симпозиумі з лікування пацієнтів працездатного віку, 16-17 вересня 2020, м. Дніпро; XII Українському гастроентерологічному тижні, 24-25 вересня 2020 р., м. Дніпро; «VIII науковій сесії інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», 26-27 листопада 2020, м. Дніпро; XIV Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти

збереження здоров'я людини», 12-13 квітня 2021, санаторій «Квітка Полонини» Закарпатської області; засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «УжНУ» (м. Ужгород, 2021).

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

В окремих місцях манускрипту дисертації спостерігаються деякі орфографічні та стилістичні помилки, які потребують виправлення та корекції.

Усі зауваження не впливають на цінність дисертаційної роботи та не знижують науково-практичного значення отриманих результатів.

У вигляді наукової дискусії хотілось би отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

Який механізм виникнення ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит, які були залучені до дослідження? Що первинно в цьому ланцюгу подій: панкреатит або первинною виступає ендотеліальна дисфункція?

2. Одним із результатів Вашого дослідження було виявлення метаболічної недостатності вітамінів групи «В», амінокислот та інших інгредієнтів, тобто ознаки мальабсорбції та мальдігестії. Разом з цим, хворі на метаболічний синдром зазвичай характеризуються надлишковою масою тіла. Яким чином, на Ваш погляд, можна об'яснити цю обставину?

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Барані В.Є. «Особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу та їх корекція» подана на здобуття ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

У своїй роботі автором представлено нове вирішення актуального завдання сучасної медицини – способу удосконаленню стратегій діагностики та лікування пацієнтів з ХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.

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

Дисертаційна робота Барані В.Є. «Особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет II типу та їх корекція» за актуальністю обраної тематики, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п.10 затвердженого постановою №167 Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р., сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. Барані В.Є. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,
директор ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України»,
д.мед.н., професор, член-кореспондент
НАМН України



Юрій СТЕПАНОВ

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

Начальник ФАВ



Вікторія МАЗУР

2 грудня 2021 року