

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

ШЕХОВЦОВОЇ Юлії Олександрівни

на тему «**Роль апеліну-36 та фактору некрозу пухлин- α у розвитку хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет типу 2**»,

поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота Шеховцової Ю.О. є актуальною, оскільки питання удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу хронічного панкреатиту (ХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу є соціально значущими та пріоритетними в клінічній практиці.

За останні роки відмічений неухильний ріст захворювань підшлункової залози (ПЗ), що вражують щорічно 8-10 чоловік із 100 тис. населення. Серед захворювань ПЗ особливе місце займає ХП. Протягом останніх 30 років у світі спостерігається збільшення кількості випадків ХП більш ніж у 2 рази. Летальність після вперше встановленого ХП складає до 20 % протягом 10 років і більш ніж 50 % - через 20 років. Важка функціональна недостатність ПЗ, що виникає в результаті ХП, є причиною інвалідізації пацієнтів у віці їхньої найбільшої соціальної та професійної діяльності.

В останні роки особлива увага дослідників, що займаються проблемами патогенезу ХП, і, особливо, в разі його перебігу на тлі ожиріння та ЦД 2 типу приділяється вивченню адипоцитокінів – біологічно активних речовин, що утворюються в різних клітинах і які здатні регулювати обмінні та імунні процеси. При цьому адипоцитокіни мають велике значення не тільки в регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, а й у патогенезі запалення, кровоутворення, тканинних реконструкцій.

Доведено, що при ХП етіологічні та патогенетичні фактору спричинюють ремоделювання ПЗ, а поєднання ХП з ЦД 2 типу спричиняє формування найбільш тяжких варіантів перебудови тканини ПЗ, що в результаті призводить до екзо- та ендокринної недостатності. Цілим рядом дослідників ведеться пошук та вивчається роль найбільш важливих чинників, що призводять до розвитку і прогресування ушкоджень ПЗ з розвитком її патологічного ремоделювання.

Підвищений синтез адипоцитокінів у хворих на ХП розглядається в якості маркерів ремоделювання ПЗ, а при наявності ЦД 2 типу – маркерів інсулінорезистентності та стійкої декомпенсації вуглеводного обміну.

Однак, роль адипоцитокіну – апеліну-36 та прозапального цитокіну ФНП- α в розвитку і прогресуванні ремоделювання ПЗ у хворих на ХП особливо в разі її поєднання з ЦД 2 типу та абдомінальним ожирінням є практично не вивченою.

Однією з важливих обставин, що призводять до збільшення ускладнень з боку ПЗ у хворих на ХП, є ранній розвиток та прогресування ремоделювання ПЗ. Тому проблема взаємозв'язку і взаємовпливу адипоцитокінів на розвиток і прогресування ХП на тлі ЦД 2 типу і ожиріння є важливою, як з наукової, так і з практичної точки зору. З'ясування основних патогенетичних ланок розвитку ремоделювання ПЗ при ХП з супутнім ЦД 2 типу буде сприяти визначенню маркерів структурно-функціональних уражень ПЗ та поглибленому вивченню механізмів патологічного ремоделювання ПЗ.

Вкрай перспективним при ХП у поєднанні з ЦД 2 типу є також вивчення впливу сучасної метаболічної терапії на систему адипоцитокінів та ймовірність регресу ремоделювання ПЗ. Виявлений облік змін при вивченні адипоцитокінів апеліну-36 та ФНП- α у ході лікування хворих на ХП з супутнім ЦД 2 типу з різним фенотипом, безсумнівно, буде сприяти підвищенню її ефективності і розробці нових, патогенетично обґрунтованих схем терапії.

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота Шеховцової Юлії Олександрівни, присвячена оптимізація діагностики та прогнозування імунозапальної активації, структурно-функціональних порушень у ПЗ у хворих на ХП, поєднаний з ЦД 2 типу на підставі комплексної оцінки клініко-фенотипічних

особливостей їх перебігу, рівня апеліну-36, ФНП- α , показників вуглеводного і ліпідного метаболізму у взаємозв'язку з ремоделюванням ПЗ.

Результати роботи мають важливе наукове і практичне значення. Основний науковий результат полягає у тому, що доведена роль порушень вмісту апеліну-36 та ФНП- α в сироватці крові на показники ремоделювання ПЗ та їх корекцію комбінованою метаболічною терапією у хворих з поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу. За результатами дослідження встановлена доцільність визначення рівня вмісту апеліну-36 та ФНП- α для діагностики прогресування структурно-функціональних порушень у хворих з ХП на тлі ЦД 2 типу, що має значення в клінічній практиці для визначення тактики лікування.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну і практичну значущість. Важливі результати для науки полягають у тому, що проведене дослідження дозволило встановити ранні предиктори формування ремоделювання ПЗ у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП і ЦД 2 типу на підставі вивчення гормонально-метаболічних порушень і трофологічного статусу пацієнтів, проаналізувати функціональний стан ПЗ у порівняльній оцінці біохімічних показників, розробити алгоритм ранньої діагностики, прогнозування розвитку та перебігу ХП і стратифікації комплексної терапії.

Нові дані отримані про вплив апеліну-36 та ФНП- α на прогресування ремоделювання ПЗ, який достовірно асоціюється зі ступенем зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності ПЗ, а також показниками ліпідного та вуглеводного обмінів.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що здобувачем встановлені фактори ризику і ранні предиктори формування функціональної недостатності підшлункової залози (зниження α -амілази та фекальної панкреатичної еластази-1, підвищення СРП, ХС ЛПНЩ, ТГ, індексу НОМА-IR, гіперглікемія та рівень HbA1c) та маркери ремоделювання ПЗ: апелін-36, ФНП- α , СРП. Використання вищезазначених діагностичних показників дозволило

розробити алгоритм ранньої діагностики і прогнозування розвитку та перебігу ХП у пацієнтів з поєднанням з ЦД 2 типу.

Використання в комплексній терапії препарату α -ліпоевої кислоти в дозі 600 мг на день у пацієнтів з поєднаним перебігом ХП та ЦД 2 типу супроводжувалось позитивною динамікою адипоцитокінового статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів, функціонального стану ПЗ та поліпшення клінічної картини перебігу ХП у даної категорії пацієнтів, що є важливим та рекомендованим для лікарів клінічної практики.

Одержані результати мають важливе наукове значення, так як проведені дослідження дозволили доповнити та розвинути проблему ранньої діагностики ХП на тлі ЦД 2 типу. Проведені дослідження також мають важливе практичне значення, що дозволило автору сформулювати в дисертації та в авторефераті чотири практичні рекомендації.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику таких терапевтичних, гастроентерологічних та ендокринологічних відділень лікувальних закладів різного рівня: Обласної клінічної лікарні м. Харкова, КУОЗ «Ізюмська ЦРЛ», КУОЗ «Карлівська ЦРЛ», КУОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», «Барвінківська ЦРЛ», «Вовчанська ЦРЛ», Харківської міської клінічної лікарні №11, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, КЗОЗ Дніпродзержинської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1», ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», у педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №3 Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету, кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Структура та оформлення дисертації Шеховцової Ю.О. відповідає вимогам ДАК МОН України. Робота побудована за традиційною схемою, викладена на 163 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається зі вступу, огляду

літератури, опису матеріалів і методів дослідження, сьомі розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури на 181 найменування з них 131 іноземних та 50 вітчизняних. Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 45 рисунками.

У *вступі* (с. 6-15) дисертант аргументує актуальність проведених досліджень, чітко і формулює загальну мету, конкретні завдання досліджень, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації матеріалів дисертації.

Огляд літератури (с. 16-44) свідчить про те, що Шеховцова Ю.О. опрацювала чималу частину доступної літератури, яка стосується предмету дисертації. Даний розділ складається з чотирьох підрозділів. В підрозділах 1.1 дисертант акцентує увагу на сучасних уявленнях про етіопатогенез та епідеміологічну картину ХП. Наступні три підрозділи присвячені викладенню та систематизації проблемних питань, що безпосередньо стосуються теми наукового дослідження. У них дисертант змістовно та логічно, базуючись на аналізі даних сучасної літератури, викладає принципові аспекти діагностики ХП. Основний акцент автор робить на описі існуючих лабораторних та інструментальних методів діагностики ХП, а особливо на недостатньо розроблені та невирішені питання проблеми, що вивчалася. Завершує огляд літератури підсумок, який підтверджує необхідність подальшого пошуку та розробки нових методів для ранньої діагностики ХП, поєднаного з ЦД 2 типу.

Наведений матеріал доволі повно та критично розкриває сучасний стан знань щодо ролі різних лабораторно-інструментальних методів, які використовуються для діагностики ХП у хворих на ЦД 2 типу .

В розділі 2 *матеріали і методи дослідження* (с. 45-65) дисертант ретельно описує методологічні основи клінічної частини роботи. Розділ складається із 2 підрозділів. В підрозділі 2.1 дана загальна характеристика обстежуваних хворих (114 пацієнтів, з яких з діагнозом ХП – 20 хворих, з ЦД 2 типу – 32

хворих, 62 з ХП, поєднаним з ЦД 2 типу склали основну групу), а також висвітлені критерії на основі яких виставлявся діагноз ЦД 2 типу та ХП. В підрозділі 2.2. описано дизайн дослідження, а також лабораторні і інструментальні методики, які застосовувались для оцінки патологічних змін в підшлунковій залозі. Усі методи, які автор використав для проведення дослідження є загальноживаними в наукових дослідженнях як в Україні, так і поза її межами. Кількість обстежених хворих достатня для коректного статистичного аналізу одержаних результатів. В цьому підрозділі також є опис статистичних методів, які використовувались для обробки отриманих результатів. Достовірність положень, висновків та рекомендацій дисертації обумовлена раціональним застосуванням непараметричних методів статистики в обробці отриманих результатів.

В 3 розділі викладені *власні результати дослідження*, які містять 7 підрозділів. Рисунки та таблиці демонстративні і значно полегшують читання та сприймання фактичного матеріалу.

У *розділі 3.1.* (с. 66-79) автор наводить оцінку структурно-функціонального стану підшлункової залози згідно обраних груп хворих.

У *розділі 3.2* (с. 80-89) представлено дані щодо порушень вуглеводного обміну та їх взаємозв'язків із структурно-функціональним станом підшлункової залози та змінами фенотипу обраних груп хворих.

У *розділі 3.3* (с. 90-94) представлено оцінка активності адипоцитокінів апеліну-36 та ФНП-а та їх взаємозв'язків залежно від фенотипу обраних груп хворих.

У *розділі 3.4* (с. 95-103) представлено дані щодо порушень ліпідного обміну залежно від фенотипу обраних груп хворих.

У *розділі 3.5* (с. 104-112) представлено дані щодо взаємозв'язків між показниками метаболічних порушень, змінами структурно-функціонального стану підшлункової залози з рівнем адипоцитокінів залежно від змін фенотипу обраних груп хворих.

У *розділі 3.6* (с. 113-116) розроблено спосіб прогнозування ХП при ЦД 2 типу.

У **розділі 3.7.** (с. 117-123) представлено оцінку ефективності комплексної терапії з включенням препаратів α -ліпоєвої кислоти при лікуванні ХП на тлі ЦД 2 типу залежно від фенотипу.

Представлені власні результати логічно пов'язані з метою і поставленими задачами. Автором встановлено велику кількість нових фактів, важливих для розвитку сучасних уявлень про ранню діагностику ХП на тлі ЦД 2 типу.

У розділі 4. **обговорення результатів** (с. 124-139) автор підсумовуючи дані, отримані за допомогою клініко-лабораторно-інструментального дослідження у хворих на ХП поєднаний з ЦД 2 типу, розробив алгоритм діагностики ХП, поєднаного з ЦД 2 типу.

Висновки, які зроблені на основі результатів проведених досліджень, сформульовані достатньо чітко, переконливо і відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Результати дисертаційної роботи мають значне практичне значення, що дозволило Шеховцовій Ю.О. сформулювати **практичні рекомендації**.

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні із використанням сучасних методів досліджень. Надійність та об'єктивність одержаних результатів, обсяг та кількість проведених досліджень, а також застосування спеціальних методів статистичного аналізу з використанням сучасної обчислювальної техніки та комп'ютерних технологій, дозволили автору: одержати результати, які, безперечно, мають наукову і практичну новизну; зробити висновки, які цілком відображають весь обсяг виконаної роботи та логічно впливають із отриманих результатів власних спостережень.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Зміст автореферату відповідає змісту дисертації. Результати дисертації достатньо оприлюднені в публікаціях та обговоренні на численних вітчизняних та міжнародних наукових зібраннях. За результатами досліджень опубліковано 31 наукову працю, у тому числі: 12 статей, 3 з них в іноземному фаховому виданні, 1

з яких в англomовному журналі, 19 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів і конференцій.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не маю. Оцінюючи дисертаційну роботу Шеховцової Ю.О. загалом позитивно, слід зауважити, що є окремі недоліки та дискусійні питання.

Зауваження:

1. В списку літератури є посилання на роботи понад 20-річної давності.
2. Розділи власних спостережень дисертації дещо перевантажені таблицями.
3. В тексті дисертації зустрічаються не зовсім вдалі комбінації скорочень та аббревіатур, які дещо ускладнюють читабельність коментарів до таблиць та графіків.

Наведені зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи, не є принциповими та не зменшують значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання.

1. Яке Ваше ставлення до діагностичної цінності сироваткових маркерів хронічного панкреатиту (α -амілаза, СРП)?
2. Чи були Вами визначені гендерні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет типу 2?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Запропонований автором діагностичний алгоритм у хворих з ЦД 2 типу та ХП дозволяє достовірно покращити результати діагностики та може бути рекомендований до впровадження у практичну ендокринологію, гастроентерологію.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Шеховцової Юлії Олександрівни на тему «Роль апеліну-36 та фактору некрозу пухлин- α у розвитку хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет типу 2», є завершеним науковим дослідженням, виконаним самостійно, має незаперечний науковий та практичний інтерес. За актуальністю, значним обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю одержаних результатів дана робота повністю відповідає всім вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент – директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», завідувач кафедри гастроентерології і терапії факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», доктор мед. наук, професор

Ю.М. Степанов

Підпис	
Звертаю:	
Нам. відділу кадрів	