

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професорки

Фадєєнко Галини Дмитрівни

на дисертаційну роботу Тимошенко Галини Юріївни на тему:

«Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет 2 типу з урахуванням ролі фактору росту фібробластів-19»,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Тимошенко Г.Ю. є актуальною як з точки зору медичних, так і соціально-економічних питань, оскільки проблема коморбідності в клініці внутрішніх хвороб привертає все більшої уваги, що пов'язано не тільки з великою кількістю хворих, що мають поєднання захворювань, але й з особливістю фармакотерапії означених осіб, прогнозуванням перебігу хвороб та їх профілактикою. Серед таких захворювань, які часто мають коморбідність і при цьому визначають прогноз та негативно впливають на якість життя хворих, розглядають цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Говорячи про ЦД 2 типу, треба пам'ятати про його підступність, яка обумовлена розвитком великої кількості гострих та хронічних ускладнень. На самому початку маніфестації захворювання, коли ЦД 2 типу діагностується вперше, біля 40% пацієнтів мають ті чи інші ускладнення. Одними з частих хронічних ускладнень ЦД 2 типу є формування діабетичної полінейропатії та ураження судин різного калібру – мікро- та макроангіопатії. Більш ніж у третини хворих на ЦД 2 типу спостерігаються прояви діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії у вигляді дисфункції жовчних шляхів та зниження тонуусу жовчного міхура (ЖМ), що пов'язано з її раннім розвитком при ЦД.

Привертає увагу поняття «діабетична холецистопатія», що говорить про частоту уражень ЖМ. Серед хронічних захворювань ЖМ та біліарного тракту

особливе місце належить хронічному безкам'яному холециститу (ХБХ). Довгий час ураження біліарного тракту у хворих на ЦД 2 типу можуть перебігати безсимптомно, рецидивуючи з різним ступенем вираженості клінічних проявів, що ускладнює виявлення реальної тривалості захворювання.

Зниження скоротливої активності ЖМ, яке змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот (ЖК), здатне не лише посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на ЦД, але й приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби. Тобто, приєднання захворювань біліарної системи до ЦД 2 типу може сприяти поглибленню порушень білкового, ліпідного обміну та вуглеводного обмінів і впливати на механізми регуляції на клітинно-молекулярному рівні.

Особлива зацікавленість дослідників прикута до фактору росту фібробластів 19 (ФРФ-19), який має регуляторні ефекти щодо ліпідного обміну, а також ентеропечінкової регуляції гомеостазу ЖК. Однією з найважливіших функцій ФРФ-19 є регуляція метаболізму глюкози в печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу.

Проте, не зважаючи на інтерес дослідників, дані щодо змін вмісту ФРФ-19 при ЦД 2 типу та ХБХ нечисленні, а результати суперечливі, що обумовило актуальність даного дослідження.

Зважаючи на вищенаведене, дане дисертаційне дослідження є безсумнівно перспективним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0115U000993). Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, здійснено набір хворих, проведено статистичну обробку даних та їх аналіз.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень – 126 клінічних спостережень та контрольна група, яка була представлена 20 практично здоровими особами, повністю репрезентативні групам хворих. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності до сучасних класифікацій та протоколів ведення хворих. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. У роботі використані сучасні клінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження, які в цілому відповідають світовому рівню. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та їх вірно тлумачити. Обробка фактичних даних виконана з використанням адекватних статистичних методів. Отримані результати проаналізовані у співставленні з останніми літературними даними. Викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна полягає у тому, що в дисертаційній роботі Тимошенко Г.Ю. на підставі отриманих результатів власного дослідження підтверджено обтяжливий вплив ХБХ на перебіг ЦД 2 типу. Поглиблені знання щодо ролі ФРФ-19 в якості маркера ризику розвитку порушень метаболізму ЖК у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

Продemonстровано роль ФРФ-19 в розвитку порушень ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

Уперше встановлено, що активність ФРФ-19 пов'язана зі зниженням коефіцієнтів випорожнення ЖМ, індексом його скорочення разом зі збільшенням інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

Розширено наукові дані відносно регуляції обміну ЖК у вигляді зниження сироваткових концентрацій ФРФ-19, що свідчить про розвиток ентерогепатичного дисбалансу при коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ.

Доведено прогностичну значимість змін в показниках ФРФ-19, ЖК, ліпідного та вуглеводного обмінів у розвитку та прогресуванні ЦД 2 типу у хворих з ХБХ.

Встановлено існування тісного взаємозв'язку між рівнем ФРФ-19, вмістом ЖК, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, що може бути використано при оцінці ефективності терапії.

Обґрунтовано доцільність застосування препаратів урсодезоксихолевої кислоти та альфа-ліпоєвої кислоти у складі комплексного лікування хворих на ЦД 2 типу та ХБХ. Доведено їх позитивний вплив на параметри метаболізму ЖК, показники ліпідного і вуглеводного обмінів та моторно-евакуаторну функцію ЖМ.

Виконані задачі дослідження дали змогу автору отримати 1 деклараційний патент України на корисну модель за способом визначення тривалості цукрового діабету 2 типу у хворих із супутньою біліарною патологією.

Практичне значення

Обґрунтована та верифікована доцільність визначення вмісту ФРФ-19 у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ, що дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров'я проводити оцінку глибини метаболічних порушень та ризик розвитку серцево-судинних подій.

Доведені зміни показників ЖК у сироватці крові хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ дають змогу лікарям практичних закладів охорони здоров'я використовувати означені параметри при оцінці стану ентерогепатичної регуляції.

Розроблений спосіб прогнозування порушень ліпідного профілю у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ на підставі визначення рівню ФРФ-19 (нижче за 95,25 пг/мл)

дозволяє лікарю загальної практики, гастроентерологу та терапевту підвищити рівень прогнозування ризику розвитку дисліпідемії у таких хворих.

Розроблена модель прогнозу порушень обміну ЖК з урахуванням вмісту показників ФРФ-19, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, загального білка та індексу скорочення ЖМ дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров'я прогнозувати перебіг захворювань та передбачати розвиток ускладнень.

Розроблений спосіб прогнозування розвитку порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ у хворих на ЦД 2 типу та ХБХ на підставі визначення зниження рівня індексу скорочення ЖМ та вмісту ФРФ-19 менше за 98,33 пг/мл дозволяє розглядати їх в якості предикторів означених порушень.

Результати дослідження обґрунтовують доцільність застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії хворих на ЦД 2 типу та ХБХ, що дозволяє лікарям практичної ланки охорони здоров'я покращити ефективність лікування та прогнозувати перебіг цих захворювань.

Отримані результати впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: ендокринологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», гастроентерологічне відділенням ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», терапевтичне відділення КП «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», гастроентерологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», терапевтичне відділення КНП «Міська поліклініка №24» ХМР; у навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету (дисципліна «Основи внутрішньої медицини»); у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (дисципліна «Основи внутрішньої медицини»). Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

Основні наукові положення дисертації викладені у 16 наукових працях, з них 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (4 у моноавторстві), 1 стаття в іноземному виданні країн ЄС, 1 патент України на корисну модель, 8 тез у матеріалах наукових форумів різних рівнів.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, а також в авторефераті дисертації, ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Автореферат відображує всі головні положення дисертації. Зауважень стосовно оформлення автореферату та його змісту немає.

Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Дисертацію ілюстровано 34 таблицями та 20 рисунками.

У вступі розкрита актуальність теми і обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, вказано новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертантка проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані щодо поєднаного перебігу ЦД 2 типу та ХБХ, наведені сучасні теорії патогенезу, проаналізовано роль ФРФ-19, розглянуті сучасні принципи діагностики та лікування цих захворювань.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» надана клінічна характеристика обстежених хворих, обґрунтовано розподіл їх на групи, описані клініко-інструментальні та лабораторні методи дослідження, що застосовувались при виконанні роботи.

Третій розділ відображає результати власних спостережень, який розподілений на 6 підрозділів. У першому підрозділі проаналізовано функціональний стан гепатобіліарної системи та рівень ЖК сироватки крові у хворих на ХБХ, що перебігає на тлі ЦД 2 типу. У хворих спостерігалось зростання рівнів ЖК разом із збільшенням значень параметрів імунозапалення, що максимально проявлялось за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ.

У другому підрозділі визначено стан вуглеводного та ліпідного обмінів у групах хворих, що досліджувались. Було визначено, що в усіх обстежених хворих спостерігалися зсуви показників ліпідного профілю, які мали найбільш виразні зміни при поєднанні ЦД 2 типу та ХБХ.

У третьому підрозділі вивчено вміст ФРФ-19 у сироватці крові досліджуваних хворих, визначена роль цього показнику в розвитку та прогресуванні ХБХ у хворих на ЦД 2 типу. Було виявлено, що зниження активності ФРФ-19, яке спостерігалось у всіх групах хворих, є залежним від тривалості ЦД 2 типу та віку хворих.

Четвертий підрозділ присвячений аналізу взаємозв'язків між активністю ФРФ-19, сироватковим рівнем ЖК, показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, параметрами інструментальних методів дослідження у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХБХ.

У п'ятому підрозділі проаналізовано прогностичне значення ФРФ-19 у відношенні порушень метаболізму ЖК, вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих за коморбідності ЦД 2 типу та ХБХ. Також була розроблена модель прогнозу з залученням ФРФ-19, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, загального білка та індексу скорочення ЖМ.

Шостий підрозділ висвітлює динаміку клінічних симптомів, показники вуглеводного та ліпідного обмінів, вміст ЖК у сироватці крові, активність ФРФ-

19 й параметри функціонального стану ЖМ під впливом запропонованої комплексної терапії. Обґрунтована доцільність застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії хворих на ЦД 2 типу та ХБХ.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження. В ньому обґрунтовано підкреслюються основні положення дисертації.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які повною мірою відповідають поставленій цілі та задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень. Список використаних джерел містить переважну більшість сучасних літературних посилань.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречно і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Таким чином, дисертація є завершеною, грамотно побудованою науковою роботою, в якій на основі проведених автором досліджень наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу ЦД 2 типу в поєднанні з ХБХ на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня ФРФ-19 і ЖК у сироватці крові, обґрунтовано переваги застосування препаратів урсодезоксихолевої та альфа-ліпоєвої кислот у складі комплексної терапії з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з поєднаною патологією. Результати проведеного дослідження належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання питання оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих за коморбідності на ЦД 2 типу та ХБХ.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки, принципових недоліків не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, а саме:

1) у розділі 3.1 зустрічаються громіздкі таблиці, дані яких через перевантаження інформацією краще б сприймалися у вигляді графічних зображень.

Проте, це зауваження не знижує позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного і практичного значення. Оформлення дисертації і автореферату відповідає існуючим вимогам.

В ході рецензування роботи виникли деякі запитання:

1) Як Ви можете пояснити виявлені Вами кореляційні взаємозв'язки між показниками вуглеводного обміну та активністю ФРФ-19?

2) Чи збігаються Ваші результати дослідження з даними інших авторів стосовно патогенетичної ролі ФРФ-19 у ліпідному обміні?

3) Який, на Вашу думку, механізм впливу урсодезоксихолевої та альфаліпоєвої кислот на рівні ФРФ-19 та функцію жовчного міхура у досліджених хворих?

Висновок

Дисертаційна робота Тимошенко Галини Юріївни на тему: «Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет 2 типу з урахуванням ролі фактору росту фібробластів-19», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професорки Журавльової Лариси Володимирівни, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій наведено вирішення актуального питання внутрішньої медицини, а саме, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу ЦД 2 типу в поєднанні з ХБХ на підставі комплексної оцінки клініко-патогенетичних особливостей їх перебігу, рівня ФРФ-19 і ЖК у сироватці крові та оцінки ефективності терапії. Робота містить нові, раніше не захищені, науково обґрунтовані положення.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях дисертаційна робота Тимошенко Г.Ю. «Оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на хронічний холецистит та цукровий діабет 2 типу з урахуванням ролі фактору росту фібробластів-19» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Директор

*ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук, професорка*

Г.Д. Фадєєнко

