

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача
кафедри діабетології Національного університета охорони здоров'я

України імені П. Л. Шупика

Маньковського Бориса Микитовича

на дисертаційну роботу **Пильова Данила Ігоровича**

**«Оптимізація діагностики та лікування хворих на цукровий діабет 2-
го типу та хронічний панкреатит на підставі оцінки патогенетичної
ролі васпіну»**

подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю

222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність обраної теми.

Дисертаційна робота присвячена одному з актуальних питань внутрішньої медицини – ризику розвитку атерогенезу при захворюванні на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). Поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП має широку розповсюдженість у популяції. Пацієнти з ЦД-2 – це люди високого та дуже високого серцево-судинного ризику, адже основною причиною смерті таких пацієнтів є серцево-судинні захворювання які розвиваються набагато раніше та частіше, аніж у людей без ЦД-2. Наявність невідповідного глікемічного контролю, оксидативного стресу, інсулінорезистентності, дисліпідемії стимулює процес атерогенезу, що відповідно прискорює прогресування макросудинних ускладнень при ЦД-2. На сьогодні існує велика кількість робіт з вивчення атерогенезу при ЦД-2 та розроблено рекомендації щодо ведення таких хворих. Однак залишаються недостатньо дослідженими питання атеросклеротичного ураження при поєднаному перебігу ЦД-2 та ХП. Доповнення каскаду метаболічного дисбалансу при ЦД-2 локальним запаленням, який розвивається при ХП, посилює атеросклеротичний процес.

Таким чином, поєднання ІД-2 та ХП - це дуже високий атерогенний ризик тому що, атерогенез має більше патогенетичних шляхів розвитку при поєднанні патологій, що мають бути більш детально вивчені. Потребують й розробки нові шляхи терапії такого поєднання з урахуванням усіх механізмів впливу на стан судинної стінки за умови поєднання ІД-2 та ХП.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2020 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит шляхом визначення взаємозв'язків клініко-лабораторних показників з розробкою прогностичної моделі ризику виникнення атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії. Автор ставив перед собою наступні завдання: визначити основні клініко-лабораторні та діагностичні критерії, які відображають динаміку хронічного панкреатиту у хворих на цукровий діабет 2-го типу шляхом вивчення рівня α -амілази крові, фекальної еластази-1; вивчити стан вуглеводного (глюкоза сироватки крові, імунореактивний інсулін, глікозильований гемоглобін, HOMA-IR), ліпідного (холестерин і його фракції, тригліцериди) обміну,

комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та вміст васпіну й TNF- α в сироватці крові у хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит і при їх поєднанні; встановити наявність кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, маркерами запалення, товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та адипокінами (васпіном й TNF- α) у хворих на ізольований на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит і при їх поєднанні; вивчити вплив васпіну й TNF- α на процес атерогенезу та формування атеросклеротичної бляшки у хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит і при поєднаному їх перебігу; розробити прогностичну модель ризику прогресування атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії у хворих на цукровий діабет 2-го типу й хронічний панкреатит; оцінити ефективність схем терапії з використанням α -ліпоєвої кислоти для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу й хронічний панкреатит.

У роботі використано сучасні методи та дизайн дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням роботи. Основні положення дисертаційної роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки у наукову роботу було включено 114 пацієнтів для проведення наукового дослідження, що мінімізує можливість статистичної помилки. У роботі проведено необхідну статистичну обробку результатів та зроблено змістовний літературний пошук.

Поряд зі стандартним клінічним та фізикальним методом обстеження використані біохімічні, лабораторні та інструментальні методики дослідження для вивчення стану зовнішньосекретерної дисфункції підшлункової залози (ПЗ) та її структурного стану, стану комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (KIM ЗСА), оцінки рівня васпіну та TNF- α .

Викладення результатів дисертаційної роботи є послідовним та логічним, висновки і рекомендації побудовані на основі наведених

результатів дослідження. В роботі відсутні ознаки порушення питань біоетики та академічної доброчесності.

4. Новизна положень, висновків та рекомендацій.

Вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин при ЦД-2 й ХП та доповнено наукові дані про роль адипокінів в розвитку атеросклерозу судин. Отримали подальший розвиток наукові положення щодо удосконалення методів терапії хворих на ЦД-2 й ХП. Обґрунтовано доцільність застосування α -ліпоевої кислоти в комплексній терапії пацієнтів з ЦД-2 та ХП. На основі поглибленого вивчення клініко-лабораторних показників представлено систематизовані дані з визначенням патогенетичної ролі васпіну та взаємозв'язки між провідними діагностичними критеріями при ЦД-2 й ХП.

5. Практичне значення роботи.

Визначення активності васпіну та TNF- α у хворих на ЦД-2 поєднаного з ХП дозволяє працівникам практичної охорони здоров'я удосконалити діагностику активності атерогенезу. Оцінка рівню васпіну дозволяє практикуючому лікарю отримати ранні додаткові діагностичні та прогностичні критерії щодо інсулінорезистентного та інсулінсенситайзерного станів організма пацієнта. Дослідження ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ХП дозволило оптимізувати терапевтичні підходи до профілактики ускладнень у хворих на ЦД-2 та ХП. На підставі проведеного дослідження запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку порушення серцево-судинної системи. (Патент на корисну модель UA № 142839.МПК (2020.01) A61B 5/00 G01N33/48. Винахідники: Пильов Д.І., Журавльова Л.В. Власник: ХНМУ. 25.06.2020, Бюл. №12. Спосіб прогнозування ризику розвитку порушень серцево-судинної системи у хворих цукровим діабетом 2-го типу та хронічним панкреатитом).

Результати дисертації впроваджено в наукову роботу кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького, у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КНП «Міська поліклініка №24» Харківської міської ради, у роботу гастроендокринологічного відділення ОКНП «Чернівецька ЛКМД», у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КНП «Міська поліклініка лікарня Полтавської міської ради», у практичну роботу гастроентерологічного та терапевтичного відділень КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня».

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких 9 статей, із них 7 статей у наукових фахових виданнях, 2 статті у періодичних наукових виданнях країн, що входить до Європейського Союзу; 8 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів; 1 патент України на Корисну модель. Перераховані публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення.

Усі основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях

7. Структура та зміст дисертації.

Дисертація викладена українською мовою, загальним обсягом 209 сторінки машинописного тексту, з яких 124 сторінок займає основний текст. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Бібліографія містить 295 джерела, із яких 80 робіт – кирилицею і 215 – латиницею. Робота ілюстрована 20 таблицями, 5 формулами та 68 рисунками.

У **вступі** до дисертаційної роботи міститься актуальність обраної теми дослідження, а саме приводяться аргументовані дані, що поєднаний перебіг ЦД-2 та ХП це широко розповсюджена подія, а такі пацієнти є високого та дуже високого серцево-судинного ризику. У вступі обґрунтовано доцільність проведеного дослідження. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета та завдання дисертації – зрозумілі і цілком логічні. У вступі викладено наукову новизну та практичну значимість проведеної дисертаційної роботи, приведені дані про оприлюднення результатів дослідження та впровадження їх у науково-педагогічну та терапевтичну практику.

Огляд літератури налічує 6 розділів у яких автор за допомогою актуальної літератури вивчає сучасний погляд на проблему діагностики, поєданого перебігу та ефективного лікування хворих на ЦД-2 та ХП. Також акцентує увагу на значенні адипоцитокінів у розвитку запалення й атеросклерозу. Огляд написано літературною українською мовою та є легким для сприйняття.

Розділ 2 має детальну характеристику залучених у дослідження пацієнтів, перелічені критерії включення та виключення з дослідження. Дисертант зауважує, що всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні яка була ухвалена комісією з біоетики ХНМУ. Описуються використані методи дослідження та статистичні методи аналізу отриманих даних. Методи аналізу даних, що були використані у дослідженні дозволяють у повному обсязі вирішити поставлену мету та завдання, що були поставлені.

Розділ «Результати власних спостережень» представлено у 4-х підрозділах. Автором встановлено, що погіршення компенсації вуглеводного обміну мало місце при приєднанні ХП до ЦД-2. В ході роботи дисертантом отримані ознаки чіткої діабетичної дисліпідемії у пацієнтів, хворих на ЦД-2. Науковець висвітлює стан комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та особливості атеросклеротичної бляшки у

хворих на ізольований ЦД-2, ізольований ХП та при поєднаному перебігу цих захворювань. Зроблено висновок, що гіперглікемія, гіперінсулінемія й інсулінорезистентність, мають пряму атерогенну дію, активність якої може бути підсилена при наявності хронічного запального захворювання – ХП та зовнішньосекреторної дисфункції ПЗ, як наслідок поєднання цих порушень сприяє вираженій зміні стану КІМ ЗСА та призводить до прискорення розвитку та прогресування атеросклерозу.

Дисертант аналізує взаємозв'язок концентрації адипоцитокінів з вивчаємими параметрами. Науковець у ході дослідження отримав показники впливу на рівень васпінемії, які також беруть участь у атерогенезі та впливають на його активність, це дало змогу автору розглядати вміст васпіну у сироватці крові хворих на ЦД-2 та ХП як потенційний маркер ризику порушення серцево-судинної системи.

Було визначено значення співвідношення васпін/TNF- α , яке можна використовувати, як маркер ризику атеросклеротичного ураження судинної стінки ЗСА, а його зменшення до рівня, нижчого за 0,5 пг/мл вважати несприятливим фактором, який свідчить про її потовщення. Здобувач висвітлює оптимізацію лікування хворих на ЦД-2 та ХП комбінованою цукрознижувальною терапією та α -ліпоєвою кислотою, що призвела до поліпшення параметрів вуглеводного обміну та маркерів запалення у пацієнтів, а також підвищення рівня васпіну та зменшення вмісту TNF- α .

У наступному розділі проведено **аналіз та узагальнення результатів дослідження**, де стисло викладена суть роботи, проаналізовані усі отримані результати з встановленням взаємозв'язків між ними, проведено порівняння отриманих даних з існуючими сучасними дослідженнями інших авторів. Ця частина дисертаційної роботи написана професійно, конкретно, свідчить про високий теоретичний та практичний рівень дисертаційної роботи, демонструє хорошу наукову кваліфікацію автора.

Висновки дисертаційної роботи (всього 7) відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.

Список літератури містить 295 джерел, переважно англомовних, оформлений згідно Ванкуверського стилю, відповідає вимогам ДАК. Переважають джерела за останні 10 років.

Додатки включають список публікацій здобувача та отриманий патент на корисну модель

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях. Опубліковані праці є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Однак є незначні недоліки, які не є принциповими та не впливають на оцінку дослідження.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до наукових робіт. Зміст дисертації зауважень не викликає.

В ході ознайомлення з текстом дисертації, виникли зауваження які стосуються оформлення роботи, так розділ 6 перенасичений таблицями, тому було би краще використати візуалізацією за допомогою малюнків при представленні отриманих даних. Також має місце надмірна деталізація добре відомих фактів, однак вони не є принциповими та не зменшують цінність отриманих результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Чому було обрано саме препарати з групи інгібіторів НЗКТГ-2 в вашому дослідженні як доповнення до терапії метформіном ?

2. Чи було виявлено особливості ураження загальних сонних артерій у хворих з ізольованим цукровим діабетом 2-го типу та у хворих з хронічним панкреатитом на фоні цукрового діабету 2-го типу ?

3. З чим на Вашу думку пов'язаний дзеркальний результат рівня вазпіна у групі з ізольованою патологією та у групі з поєднаною патологією.

9. Висновок.

Дисертаційна робота Пильова Данила Ігоровича на тему «Оптимізація діагностики та лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит на підставі оцінки патогенетичної ролі вазпіну» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове вирішення актуальної проблеми сучасної медицини: підвищення ефективності діагностики та терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит шляхом визначення взаємозв'язків клініко-лабораторних показників з розробкою прогностичної моделі ризику виникнення атеросклеротичного ураження судинної стінки загальної сонної артерії.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Пильова Данила Ігоровича повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Виконане дослідження відповідає галузі знань «Охорона здоров'я» та спеціальності 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Член кореспондент Національної Академії

Медичних Наук України,

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України,

завідувач кафедри діабетології НУОЗ

ім. П.Л.Шупика



Маньковський Б.М.

Бірюк В. Маньковський Б.М.
Маньковський Б.М.