

ВІДГУК

офіційного опонента,
доктора медичних наук,
старшого наукового співробітника,
завідувача відділу діабетології Державної установи
«Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
Національної академії медичних наук України»

Соколової Любов Костянтинівни

на дисертаційну роботу

Гуркало Юлії Зіновіївни на тему: «Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості розвитку, перебігу та лікування»,
представлену для розгляду у спеціалізовану вчену раду Ф 26.613.148
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що
створена відповідно до рішення вченої ради Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика від 22.11.2023 (протокол № 9) з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова
спеціальність «Внутрішні хвороби»)

Актуальність теми дисертації.

Цукровий діабет (ЦД) на сьогоднішній день є одним з найбільш розповсюджених захворювань у ендокринології, а також серед внутрішніх хвороб взагалі. Серед пацієнтів із ЦД значна питома вага припадає на хворих із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) і кількість таких пацієнтів продовжує невпинно зростати, як в Україні так і в світі в цілому. При ЦД2 виникають ураження багатьох органів і систем, зокрема шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що патогенетичними ланками пов'язані з основним захворюванням. У хворих з ураженнями ШКТ при цукровому діабеті другого типу погіршується перебіг самого діабету, збільшується ризики його декомпенсації, суттєво знижується якість життя пацієнтів. Однією із розповсюджених патологій, що поєднуються з

ЦД2 є ураження кишечника, зокрема діабетична ентероколопатія (ДЕКП). Ця патологія зустрічається у багатьох хворих на ЦД2, але не завжди вчасно діагностується, а тому лікування таких пацієнтів не завжди своєчасне та ефективне. Тому подальше вивчення питання клінічних та патогенетичних особливостей ДЕКП при ЦД2 та вдосконалення діагностики і лікування цієї патології у хворих з цукровим діабетом другого типу є дуже важливим та актуальним як з наукової, так і з практичної точки зору.

Таким чином вважаю тему дисертації Ю.З. Гуркало дуже актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» № державної реєстрації 0119U101507. Термін виконання: 2019-2023рр.

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

Вважаю, що наукові положення, висновки і рекомендації, які було сформульовано в дисертаційній роботі, є обґрунтованими. Така думка базується на тому, що було обстежено достатню кількість хворих — 138 пацієнтів з ЦД2, з яких у 21 виявлено органічну патологію, у 72 пацієнтів діагностовано ДЕКП, а 45 хворих не мали ураження кишечника і були першою групою порівняння. Крім того, обстежено 60 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК), які були другою групою порівняння. Також обстежено 30 практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи. Хворі, які були включені в дослідження, поділені на 2 групи в залежності від того, яке їм призначалося лікування. Кількість пацієнтів, їхня стать, вік, клінічні, лабораторні та інструментальні показники були подібні в цих двох групах. Це дало можливість порівнювати

результати різних варіантів лікування та робити обґрунтовані висновки щодо їх ефективності. Важливо, що дисертантка не обмежилася реєстрацією результатів лікування тільки в стаціонарі, але й спостерігала хворих протягом тривалого часу. Що дозволило зробити обґрунтований висновок щодо поліпшення перебігу ДЕКТ у пацієнтів з ЦД2 при підборі індивідуалізованої терапії.

Обґрунтованість результатів базується також на тому, що Юлія Гуркало використала сучасні та адекватні, що відповідають поставленим завданням, методи дослідження.

Всі отримані дані ретельно оброблені статистично.

Все це дає можливість мені вважати висновки, рекомендації та положення, сформульовані дисертанткою, аргументованими та доказовими.

Наукова новизна результатів

Дисертантка вперше описала клінічні прояви та особливості діабетичної ентероколопатії у хворих з ЦД2. Особливо новими у науковому відношенні є дані стосовно частоти різних варіантів діабетичної ентероколопатії, а також патогенетичних ланок цього захворювання, що пов'язані із змінами слизової оболонки товстого кишечника, продукцією слизу та розвитком підвищеної епітеліальної проникності. Такі запальні порушення поєднуються із кишковим дисбіозом та змінами локальної імунної відповіді з модуляцією синтезу факторів росту. Новим науковим аспектом роботи є патогенетичне обґрунтування та оцінка ефективності індивідуалізованої комбінованої терапії ДЕКТ при ЦД2 із використанням повторних курсів рифаксиміну.

Значення результатів дисертації для науки і практики

Основне практичне значення результатів дисертаційної роботи Юлії Зіновіївни Гуркало міститься у тому, що вона вдосконалила алгоритм діагностики діабетичної ентероколопатії у пацієнтів з ЦД2 та розробила диференційовану індивідуалізовану тактику лікування таких хворих із використанням одного або повторних курсів рифаксиміну. Дисертантка довела переваги комплексного

лікування діабетичної ентероколопатії при ЦД2 з використанням базисної терапії та застосування повторних курсів рифаксиміну.

Результати дисертації Гуркало Юлії Зіновіївни доцільно використовувати у практичній охороні здоров'я (терапевтичних, ендокринологічних, гастроентерологічних стаціонарах), в освітньому процесі медичних вузів та закладах післядипломної освіти.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу написано правильною українською мовою, а саме викладання чітке, ясне, аргументоване.

У *вступі* Ю.З. Гуркало сформулювала мету та завдання дослідження, обґрунтувала актуальність теми, описала новизну, практичне значення результатів, свій особистий внесок у виконанні роботи. Завдання логічно витікають з мети дослідження, спрямовані на її досягнення.

Огляд літератури (розділ 1) структурований та умовно поділено на три підрозділи. Перший з них присвячений актуальності проблеми цукрового діабету та його ускладнень, другий - етіології та спільним механізмам патогенезу діабетичної ентероколопатії при ЦД2, оцінюється вплив змін кишкового мікробіому, порушень епітеліальної проникності на перебіг цукрового діабету та розвиток уражень кишечника. В третьому підрозділі аналізуються дані літератури щодо сучасних підходів до лікування уражень кишечника при цукровому діабеті 2-го типу.

Розділ 2 присвячений матеріалам і методам дослідження. В ньому наведена загальна характеристика обстежених хворих, поділ їх на групи, детально описані методи обстеження, що були використані у дослідженні. Дисертанткою в роботі застосовані сучасні методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні з використанням сьогочасних ендоскопічних технологій, морфологічні з вивченням слизоутворення та залученням імуноферментних методів із оцінюванням білків щільних контактів та судинного ендотеліального фактору росту. Крім того, був використаний комплексний підхід для оцінки змін кишкового мікробіому з вивченням синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) за допомогою

водневого дихального тесту з лактулозою та оцінкою порушень флори з використанням полімеразної ланцюгової реакції (в реальному часі) із відповідними праймерами. Описані імунологічні методи вивчення факторів росту в крові та генетичні для оцінки одонуклеотидних поліморфізмів. Детально описані статистичні методи аналізу.

У розділі 3 докладно проаналізовані клінічні особливості уражень кишечника при ЦД2 (підрозділ 3.1), їх зв'язок із ступенем компенсації, та тривалістю перебігу цукрового діабету. Проаналізовані потенційні фактори ризику виникнення діабетичної ентероколопатії при ЦД2 та її залежність від судинних та неврологічних ускладнень цукрового діабету. У підрозділі 3.2 проведена детальна оцінка клінічного симптомокомплексу ДЕКТ при ЦД2, проведений детальний аналіз провідних симптомів захворювання. Розібрані особливості абдомінального болю та його зв'язок із порушенням випорожнення та астено-невротичними проявами захворювання. Підрозділ 3.3 присвячений оцінці вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на діабетичну ентероколопатію та ЦД2 із вивченням та аналізом показників глюкози, глікованого гемоглобіну, рівня інсуліну та індексу HOMA-IR.

У розділі 4 в підрозділі 4.1. подані результати оцінки рівня факторів росту: трансформуючого фактору росту-бета 1 ($TGF-\beta_1$) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), як регуляторних маркерів локальної та системної імунної відповіді у хворих ДЕКТ при ЦД2. Слід зазначити, що проаналізована частота одонуклеотидного поліморфізму 915G/C (rs1800471), що відповідає за синтез $TGF-\beta_1$, а також вивчено накопичення VEGF у слизовій оболонці товстого кишечника, що дало змогу комплексно оцінити значущість та патогенетичну цінність цих маркерів в патогенезі ДЕКТ при ЦД2. В підрозділі 4.2. проведений аналіз ендоскопічних змін у хворих на діабетичну ентероколопатію з цукровим діабетом другого типу, виявлені основні ендоскопічні ознаки ДЕКТ та проведено порівняльний аналіз із пацієнтами з синдромом подразненого кишечника. Слід зазначити, що дисертантка дуже обґрунтовано вибрала коло досліджень таким

чином, що змогла відповісти на всі завдання, які були поставлені на початку роботи.

У розділі 5 проведений ретельний аналіз змін кишкового мікробіому при діабетичній ентероколопаті з ЦД2. В підрозділі 5.1 оцінені особливості синдрому надмірного бактеріального росту у пацієнтів з різним перебігом та тривалістю цукрового діабету, а також у хворих з ДЕКТ та ЦД2. Підрозділ 5.2. присвячений аналізу енетротипів кишкового мікробіому з оцінкою рівня *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* і регуляторної флори - *Faecalibacterium prausnitzii* та детально описані зміни його в залежності від компенсації цукрового діабету 2-го типу, пацієнтів основної та першої групи порівняння.

Розділ 6 присвячений аналізу ефективності лікування хворих на ДЕКТ та ЦД2, патогенетичному обґрунтуванню використання в комплексній терапії таких пацієнтів топічного антибіотика рифаксиміну з можливістю застосування повторних курсів. Слід зазначити, що дисертантка проаналізувала вплив комплексної терапії на всі ланки патогенезу та показники, що вивчалися в роботі. Оцінений позитивний вплив комбінованої терапії не лише на клінічні прояви захворювання, а й на ендоскопічні і морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки, мікробний пейзаж кишечника, рівень факторів росту.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження підводяться підсумки проведеного дослідження.

Висновки і практичні рекомендації логічно впливають із результатів роботи, відповідають її меті та завданням.

Список літератури складається із достатньої кількості джерел, опублікованих переважно в останні роки.

Робота містить інформативні таблиці та добре ілюстрована рисунками і фотографіями.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, повністю викладені в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 15 друкованих робіт, в тому числі 1 стаття у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, з

них 6 статей у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 2 статті у наукових періодичних виданнях США з наряду, з якого підготовлено дисертацію, 1 стаття є одноосібною.

Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на національних наукових форумах і на конференціях із міжнародною участю.

Зауваження і запитання

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи Гуркало Юлії Зіновіївни немає. Разом з тим, слід відмітити неprincipові недоліки щодо окремих орфографічних та стилістичних помилок. А також рекомендаційний характер має те, що доцільно було б для прогнозування десятирічного ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу використовували шкалу SCORE2-Diabetes.

У порядку дискусії також хотіла б почути відповідь на такі питання:

1. Чому при аналізі рівні факторів росту у плазмі хворих на ЦД2 з та без ураження кишечника, була відокремлена група із діабетичною ретинопатією.
2. Чи має на Ваш досвід рифаксимін медикаментозну взаємодію з цукрознижуючими препаратами базисної терапії хворих із ЦД2.

Висновок

Дисертація Гуркало Юлії Зіновіївни на тему: «Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості розвитку, перебігу та лікування», є завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові наукові обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу вагомого значення для медицини, а саме— для внутрішніх хвороб: задачу удосконалення діагностики і лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Основні положення дисертації повністю відображені достатньою кількістю опублікованих робіт у наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, наукових фахових виданнях України, у повній мірі обговорені на медичних форумах різного рівня.

Дисертаційна робота Гуркало Юлії Зіновіївни повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а сама дисертантка заслуговує присудження наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Завідувач відділу діабетології

Державної установи

«Інститут ендокринології та

обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Національної академії медичних наук України»,

старший науковий співробітник

доктор медичних наук



Любов Соколова

Державна установа
ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

паспортовий підпис Соколова Любов засвідчую
06 _____ 12 _____ 2023 р.