

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця **Юзвенко Тетяни Юріївни** 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. Дисертаційна робота, присвячена сьогоденній проблемі діагностики та лікування уражень кишечника у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2). Останнім часом в Україні та й у світі в цілому відбувається збільшення кількості хворих на ЦД-2. У таких пацієнтів розвиваються ускладнення з боку багатьох органів та систем, в тому числі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і зокрема кишечника, що патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Ураження кишечника у хворих на ЦД-2 не призводять до збільшення летальності або інвалідизації, але суттєво впливають на перебіг основного захворювання та якість життя пацієнтів. Однією з форм ураження кишечника при ЦД-2 є діабетична ентероколопатія (ДЕКП), вивченю якої присвячена дисертаційна робота. Збільшення частоти ДЕКП у хворих на ЦД-2 та необхідність її диференційної діагностики з іншими захворюваннями ШКТ становить неабиякі труднощі у розпізнаванні та лікуванні цієї патології, що обумовлює актуальність проблеми.

Клінічна картина ДЕКП при ЦД-2 варіабельна та неспецифічна, а відтак викликає труднощі в диференційній діагностиці цієї патології. Тому важливо окреслити діагностичні та диференційно-діагностичні критерії ДЕКП та вивчити її клініко-патогенетичні особливості перебігу з розробкою індивідуалізованих схем терапії цих уражень кишечника. Визначення чітких критеріїв діагностики та удосконалення лікування важливо для різних галузей сучасної медицини, що обумовлює актуальність теми дисертації.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Представлена дисертаційна робота Гуркало Ю.З. 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)» (0119U101507).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. У дисертаційній роботі Гуркало Юлії Зіновіївни комплексно обстежено достатню кількість хворих (138 пацієнтів) для того щоб досягнути мети, виконати завдання і зробити обґрунтовані та достовірні висновки. В методологію дослідження хворих застосовано комплексний підхід до клінічного обстеження, лабораторні аналізи з вивченням загального аналізу крові, глюкозо-толерантного тесту, глікемічного профілю, рівня глікованого гемоглобіну, С-пептиду, печінкових проб, рівня фекального кальпротектину. Також проводилось генетичне визначення поліморфізму гену трансформуючий фактор росту β_1 (TGF- β_1) та визначення плазмової концентрації факторів росту (TGF- β_1 та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF)). Ендоскопічне дослідження товстого кишечника з проведенням біопсії та подальшим дослідженням біоптатів за стандартними методиками (фарбуванням гематоксилін-еозином, PAS – реакція) та з використанням імуногістохімічних маркерів (VEGF, клаудін-1).

Окрім того, ретельно вивчено мікробіом пацієнтів, яких включено в дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантка вперше приділила увагу та сформулювала концепцію ураження кишечника у хворих на ЦД-2 із ретельним вивченням окремих важливих ланок патогенезу цього захворювання. Досконало вивчена клініко-ендоскопічна характеристика різних форм ураження кишечника при ЦД-2. Окрім того комплексно проаналізовано стан слизового бар'єру кишечника та його проникності з урахуванням змін кишкового мікробіому та вплив на нього факторів росту. На основі вищеперерахованого розроблені комплексні схеми терапії діабетичної ентероколопатії при ЦД-2 з використанням препаратів базисної цукрознижуючої терапії та методів корекції слизового бар'єру кишечника.

Практична цінність. Полягає у розробці доступного алгоритму клініко-ендоскопічно-лабораторної діагностики уражень кишечника у хворих з ЦД-2 та обґрунтованого комплексного лікування. Важливими є практичні рекомендації дисертантки щодо можливості проведення повторних курсів лікування з оцінкою їх ефективності та безпеки.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота виконана у класичному стилі. Структура її тексту містить у собі зміст, перелік умовних позначень, вступ, аналітичний огляд літератури, методи обстеження хворих, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. В роботі використано 168 джерела інформації, переважна кількість авторів яких опублікована за останні п'ять років. Дисертація викладена на 191 сторінці друкованого тексту, робота проілюстрована 33 таблицями та 29 рисунками.

У *вступі* логічно обґрунтована важливість наукової проблеми, що представляє справжній інтерес, як для медичної науки так і для практичної

охорони здоров'я. Чітко визначені мета, завдання, які передбачені ходом дослідження. Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів базуються на матеріалах власних досліджень. Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації, публікації.

Розділ 1 присвячений огляду літератури, в якому розкриваються сучасні уявлення про характер клінічних проявів, особливості клінічних та патогенетичних змін із діабетичною ентероколопатією у хворих з ЦД-2, аналізу порушень кишкового мікробіому, епітеліальної проникності, локальної та системної імунної відповіді у таких пацієнтів. Надана аналітична оцінка сучасним напрямкам у лікуванні ДЕПК при ЦД-2.

В розділі 2 приведена загальна характеристика обстежених хворих на ЦД-2 з діабетичною ентероколопатією. Вказані матеріали і методи дослідження (клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні з використанням імуногістохімічних маркерів, мікробіологічні, генетичні, імунологічні та статистичні), за допомогою яких досягнута мета і виконані поставлені завдання дослідження.

В розділі 3 проведений аналіз основних клінічних синдромів ДЕКП у хворих на ЦД-2. Надана клінічна характеристика хворих на діабетичну ентероколопатію та цукровий діабет 2-го типу, вивчено розподіл пацієнтів за віком і статтю, тривалістю та особливостями перебігу ЦД-2, частоту поєднання ДЕКП з іншими ускладненнями ЦД-2. Проаналізовані особливості клінічної картини та перебігу діабетичної ентероколопатії та у хворих на цукровий діабет 2-го типу, оцінені домінуючи симптоми їх вираженість та характеристики. Також вивчені зміни вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у пацієнтів ДЕКП та ЦД-2 з оцінкою рівня глюкози натще, глікованого гемоглобіну, рівня інсуліну та індексу НОМА.

В розділі 4 вивчені зміни факторів росту: трансформуючого фактору росту бета 1 (TGF- β_1) та судинного ендотеліального фактор росту (VEGF) у хворих на ДЕКП з цукровим діабетом 2-го типу, проаналізовані ендоскопічні

та морфологічні порушення слизової оболонки товстого кишечника у цих пацієнтів. Детально описані не тільки зміни концентрації у сироватці крові рівнів TGF- β_1 та VEGF, а також вивчена частота однонуклеотидного поліморфізму 915G/C (rs1800471) TGF- β_1 у обстежених пацієнтів та імуногістохімічно оцінена інтенсивність накопичення VEGF у слизовій оболонці товстого кишечника.

Проаналізовані ендоскопічні особливості слизової оболонки товстого (СОТК) кишечника у хворих на ДЕКП при ЦД-2 та порівняні із пацієнтами з синдромом подразненого кишечника (СПК). Окрім стандартного забарвлення при оцінці морфологічних змін СОТК у хворих на ДЕКП з використанням гематоксиліну та еозину була проведена PAS-реакція для вивчення слизоутворення та використані імуногістохімічні методи для оцінки порушень епітеліальної проникності та запалення із вивченням маркерів VEGF та клаудину-1 у слизовій оболонці товстого кишечника. Результати дослідження оброблені грамотно та висновки підтвердженні статистично.

В розділі 5 вивчені особливості мікробіому у хворих з ураженнями кишечника та цукровим діабетом 2-го типу. Проаналізована частота та інтенсивність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у хворих з діабетичною ентероколопатією і ЦД-2 та порівняні з пацієнтами із СПК, та хворими на ЦД-2 без уражень кишечника. Оцінені зміни основних ентеротипів кишкового мікробіому *Bacteroidetes*, *Firmicutes* та *Actinobacteria*, а також одного з представників регуляторної бутират продукуючої флори *Faecalibacterium prausnitzii*. Особливості мікробіому кишечника вивчені, порівняні та проаналізовані не тільки у пацієнтів з ДЕКП, а також у хворих з різним перебігом цукрового діабету 2-го типу та СПК. Окрім того, зміни кишкового мікробіому проаналізовані у пацієнтів з різними рівнями факторів росту та запропоновані потенційні критерії оцінки ефективності корекції дисбіотичних змін у хворих з ДЕКП при ЦД-2.

В розділі 6 проаналізована ефективність комплексного лікування хворих з ураженнями кишечника та цукровим діабетом 2-го типу і

можливості застосування топічного антибіотика рифаксиміну у таких хворих. Оцінена не тільки клінічна ефективність використання рифаксиміну в лікуванні хворих ДЕКП та ЦД-2, а і вплив такої індивідуалізованої терапії на кишковий мікробіом, як за даними водневого дихального тесту для вивчення синдрому надмірного бактеріального росту, так і токсономічні зміни кишкових ентеротипів регуляторної флори після лікування. Проаналізовано вплив терапії на ендоскопічний та морфологічний стан слизової оболонки товстого кишечника, зміни запалення та слизоутворення, особливості проникності епітеліального бар'єру кишечника. Також оцінена динаміка факторів росту TGF- β_1 та VEGF до та після терапії у хворих ДЕКП та ЦД-2. Крім того, було запропоновано використання повторних курсів рифаксиміну у таких хворих, ефективність яких доведена клініко-лабораторними та інструментальними методами.

В розділі аналізу та обговорення обґрунтовано результати дослідження, визначені можливості та методи обстеження, які сприяють покращенню діагностики пацієнтів з ДЕКП та ЦД-2. Проаналізовані можливості покращення лікування таких хворих. Висновки дослідження узагальнюють і обґрунтують комплексний підхід до діагностики ДЕКП при ЦД-2 та використання у схемах лікуванні таких хворих повторних курсів рифаксиміну.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Гуркало Ю.З. на тему: «Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості розвитку, перебігу та лікування» відображені у повному обсязі в анотації, яка написана двома мовами (українською та англійською).

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

Робота містить інформативні таблиці та добре ілюстрована рисунками та фотографіями.

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

Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Зауваження і запитання. Дисертація Юлії Гуркало залишає позитивне враження. Принципових зауважень до роботи немає. Оцінюючи в цілому схвально зміст роботи, логічність зроблених автором узагальнень та висновків, слід відмітити непринципові окремі технічні та стилістичні неточності, також доцільно було б для кращої ілюстративності матеріалу декілька таблиць замінити рисунками.

Пропоную дисертанту в порядку дискусії відповісти на такі питання:

1. Ураження яких органів і систем корелювало з діабетичною ентероколопатією у пацієнтів із ЦД-2?
2. Чи доцільно рекомендувати корекцію кишкової мікробіоти для профілактики розвитку уражень кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу?

Висновок

Дисертаційна робота Гуркало Юлії Зіновіївни на тему: «Ураження кишечника у хворих з цукровим діабетом 2-го типу: особливості розвитку, перебігу та лікування», представлена на здобуття вченого ступеня доктор філософії, є завершеною самостійною роботою в якій вирішується актуальне і своєчасне питання удосконалення діагностики та тактики лікування діабетичної ентероколопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, висновки та рекомендації якої мають суттєве наукове і практичне значення.

За свою актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, практичною та теоретичною значущістю основних положень, ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів дисертаційна робота 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 автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров’я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

професор кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Тетяна Юзвенко

