

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, доцента, Комісаренко Юлії Ігорівни на дисертаційну роботу доцента кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» Костіцької Ірини Олександрівни на тему: «Діабетичний гастропарез: частота виникнення, фактори ризику, механізми розвитку, лікування», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.564.01 при Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія

Актуальність теми дослідження

Неухильне зростання і висока розповсюдженість захворюваності на цукровий діабет (ЦД) з швидким розвитком і прогресуванням його ускладнень лягають важким тягарем на світову систему охорони здоров'я, так й України. Тому на сьогодні, для вчасної діагностики і лікування хворих на ЦД з проявами вегетативної нейропатії шлунка є розуміння необхідності єднання зусиль вузькопрофільних спеціалістів. Тема дисертаційної роботи представляється сучасною, цікавою та актуальною для вивчення.

Слід підкреслити, що Костіцька Ірина Олександрівна не лише довела наукову і практичну потреби у комплексному погляді на зазначену проблему, але й поставила низку важливих питань від вирішення яких залежить якість лікування хворих на ЦД.

Робота охоплює найважливіші проблемні питання діабетології, має безпосередній вихід на реальні економічні проблеми з точки зору розробки та удосконалення діагностично-лікувальних алгоритмів щодо корекції ранніх проявів діабетичного гастропарезу (ДГ).

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.

Роботу виконано в рамках планових науково-дослідницьких робіт (НДР) тем кафедри неврології та нейрохірургії ДВНЗ «Івано-Франківський

національний медичний університет» «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин», № державної реєстрації 0115U007142 і кафедри анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті», номер держреєстрації 0116U003598. Дисертант входить до складу виконавців та є старшим науковим співробітником вказаних НДР.

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

Заслуговує на увагу той факт, що вивчення матеріалів поданої до захисту дисертації Костіцької І.О. та опублікованих за її темою наукових праць, основні наукові положення і висновки наукового дослідження є обґрунтовані, базуються на адекватній репрезентативній вибірці клінічного матеріалу. Дисертаційна робота викладена шляхом комплексного клінічного, лабораторно-інструментального дослідження 360 осіб хворих на ЦД віком від 18 до 89 років.

Дисертант послідовно, логічно викладає отримані результати. Ілюстративний матеріал свідчить і підтверджує достовірність і значущість проведених досліджень. Загалом дисертація справляє позитивне враження: актуальним об'єктом дослідження, міждисциплінарністю підходів ранньої діагностики ДГ, вивченням факторів ризику розвитку цього ускладнення, різноманітністю методологій та широкого використання специфічних анкет-опитувальників, а також експериментальне моделювання стрептозотоцин-індукованого ЦД з його корекцією, а це підкреслює вміння визначення провідних факторів та систематизації досліджуваного матеріалу.

Висновки відповідають поставленим завданням і відображають суть роботи, наукову глибину вивчення, оптимізації алгоритмів ранньої діагностики та удосконалення ефективності лікування хворих з ознаками ДГ в залежності від ступеня важкості. Використані автором методи дослідження

є сучасними і достовірними. Отримані результати переконливі, мають теоретичне і практичне значення.

Сучасний погляд на проблему порушення моторно-евакуаторної функції (М-ЕФ) шлунка у хворих з лабільним перебігом ЦД слід вважати науковим досягненням, що має важливе теоретичне і практичне значення, впровадження якої у науку і практичну охорону здоров'я зробить істотний внесок у подальший розвиток діабетології.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що це багатоаспектне дослідження проблем раннього виявлення і корекції різних проявів дисмоторики шлунка у хворих на ЦД. У дисертаційній роботі на підґрунті проведеного в українській популяції комплексного обстеження вперше встановлено зв'язок постпрандіальних “шлункових” гіпоглікемій із ступенем уповільнення М-ЕФ шлунка.

Серед найбільш значущих результатів новизни дослідження можна відзначити тезу, що у пацієнтів з ознаками ДГ у порівнянні з хворими на ЦД без симптомів дисмоторики шлунка встановлено низький рівень греліну і гіперхолестеролемію.

Не можна не відзначити отримані результати, що раннім маркером розвитку ДГ слід вважати концентрацію периферичного мієлінового білка 22.

Вражає також застосування сучасних принципів корекції показників вуглеводного обміну за допомогою інсуліну гларгіну та інгібітора глюкагоноподібного пептиду-1 у досліджуваних тварин із стрептозотоцин-індукованим ЦД.

Таким чином, наукова новизна поданої до захисту дисертаційної роботи не піддається сумніву і полягає, передусім у тому, що репрезентує вперше в українській науці комплексне дослідження хворих з метою ранньої діагностики ДГ, а також удосконалення лікувальних комплексів в залежності від ступеня важкості уповільнення М-ЕФ шлунка.

Практичне значення одержаних результатів полягає у поглибленні уявлень про особливості М-ЕФ шлунка у хворих на ЦД з ознаками

гастропарезу і без них. На підставі порівняльного аналізу стану моторики шлунку у хворих на ЦД та практично здорових осіб доведено доцільність широкого використання анкет-опитувальників («Patient Assessment of Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index» (PAGI-SYM) та індексу проявів гастропарезу «Gastroparesis Cardinal Symptom Index» (GCSI)) з подальшим виконанням ¹³C-октаноевого дихального тесту з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Системну цінність мають пропозиції автора оцінити фактори ризику порушень М-ЕФ шлунку у хворих на ЦД, що дає можливість здійснювати ефективну профілактику розвитку і прогресування проявів гастропарезу.

Отримані результати дають можливість провести порівняння показників української популяції із висновками зарубіжних досліджень.

Автором розроблено комплексну систему діагностики, лікування і профілактики ДГ в залежності від ступеня важкості, а отримані результати можуть бути включені до протоколів надання допомоги хворим на ЦД із ознаками гастропарезу.

Результати дослідження широко впроваджені в практичну діяльність та використовуються у рамках лікувально-діагностичного процесу в роботі Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру, ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру, клініки ДУ «ШПЕП імені В.Я.Данилевського АМН України», поліклінічне і терапевтичне відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, ендокринологічного відділення КЗ Тернопільської обласної ради «Тернопільська Університетська лікарня», ендокринологічного відділення КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова», ендокринологічного та ендокринологічного диспансерного відділення Обласної клінічної лікарні м.Івано-Франківськ (одержано відповідні акти впровадження).

А також матеріали дисертації використовуються у лекційному курсі для студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, практичних лікарів та при проведенні практичних занять на кафедрах ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету, ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Повнота викладу результатів в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи опубліковані у провідних фахових виданнях всього 71 праця, із них 24 статті (18 самостійних і 6 у співавторстві), з яких: 18 – у наукових фахових виданнях України та виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз і 6 – у наукових періодичних виданнях інших країн; 42 роботи в наукових збірниках, матеріалах і тезах міжнародних, республіканських з'їздів, пленумів, конгресів, науково-практичних конференцій, отримано 4 деклараційні патенти України на корисну модель; інформаційний лист, запропоновано нововведення, яке внесено до державного галузевого реєстру нововведень.

Оцінка змісту дисертації, її недоліки, дискусійні питання. Структура дисертації та її зміст є логічними підпорядковані основній ідеї. Рукопис дисертаційної роботи Костіцької І.О. складено за загальноприйнятою схемою і вимогами до докторських дисертацій. Дисертація викладена українською мовою на 344 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, об'єкту і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 28 таблицями, 48 рисунками. Список використаних

літературних джерел включає 495 джерел, із них кириллицею – 220, латиною – 275 джерел. У додатках («А», «Б», «В», «Г») надруковано зразки анкет-опитувальників, список публікацій здобувача за темою дисертації, копії актів впровадження та копії патентів України на корисну модель.

В анотації українською та англійською мовами висвітлена актуальність дослідження, постановка проблеми, шляхи її вирішення, результати і коротко висновки дисертаційної роботи.

У **вступі** здобувач розкриває актуальність обраної теми дослідження, акцентуючи увагу на проблемі ЦД, зокрема проблемі ранньої діагностики і сучасних принципів лікування гастропарезу у хворих на ЦД, наголошуючи на тому, що на сьогодні не розроблено ефективних діагностичних і лікувальних алгоритмів корекції метаболічних і функціональних порушень моторно-евакуаторної функції шлунку у хворих на ЦД. Чітко відображено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особисту участь автора у проведенні дослідження.

В огляді літератури проаналізовані дані з наукових джерел, які висвітлюють сучасні патогенетичні гіпотези гастропарезу у хворих на ЦД: роль хронічної гіперглікемії, порушення поліолового шляху обміну глюкози і накопичення кінцевих продуктів неферментативного глікування, роль симпатичної і парасимпатичної нервової системи, допаміну, недостатність міоїнозитулу, периферичного мієлінового білка 22, оксиду азоту, мікроангіопатії, клітин пейсмейкерів у тілі шлунку, шлункових макрофагів і гемоксигенази-1, роль гастроінстетинальних гормонів, греліну, ГПП-1, вітамін Д, роль важливих механізмів – нейронального, гастрин-гістамінового, холецистокенін-соматостатинового.

Досить детально висвітлено клінічні особливості гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2 типу, наведені сучасні діагностичні маркери ДГ, висвітлені основні напрямки лікування і профілактики гастроінтестинальної форми автономної нейропатії шлунка у хворих на ЦД, посилаючись на міжнародні дослідження.

Розділ 2 присвячено матеріалам і методам проведеного дослідження, наведено повну порівняльну характеристику обстежених хворих на ЦД. Ретельно обговорені використані у роботі клінічні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні методи дослідження, а також моделювання експериментального ЦД у досліджуваних щурів, які дозволили дисертанту вирішити поставлені завдання.

У розділі 3 проведено оцінку факторів ризику виникнення гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2 типів. Зроблено детальний аналіз клініко-інструментальних ознак, частоти виникнення і ступенів важкості перебігу гастропарезу в обстежених групах пацієнтів. Дисертантом доведено, що одну із провідних ролей у ранній діагностиці навіть безсимптомних форм ДГ відіграє анкетування, яке за короткий час прицільно спрямовує лікаря і пацієнта на оцінку ряду важливих проявів цього ускладнення. Тому використання специфічних анкет-опитувальників у щоденній медичній практиці сприяє ранньому виявленню і прогнозуванню перебігу ДГ. Вивчено вплив стану компенсації вуглеводного і ліпідного обмінів на розвиток проявів уповільнення М-ЕФ шлунку у хворих на ЦД.

Треба віддати належне автору, що в дисертаційній роботі також представлено визначення різноманітних маркерів і предикторів гастропарезу із використанням багатфакторного лінійного регресійного аналізу.

Розділ 4 присвячений вмісту гастроінтестинальних гормонів і периферичного мієлінового білка 22 у хворих на ДГ. Треба відзначити, що вперше встановлено наявність зв'язку між вмістом периферичного мієлінового білка 22 і станом М-ЕФ шлунку за результатами ¹³С-октаноевого дихального тесту, що свідчить про можливість визначення рівня даного пептиду, як раннього маркера розвитку ДГ. У пацієнтів з ознаками ДГ при порівнянні з хворими на ЦД без симптомів дисмоторики шлунку встановлено низький рівень греліну і зростання вмісту холецистокініну у сироватці крові. В розділі представлені інформативні колерограми впливів гормонів греліну,

холецистокеніну і периферичного мієлінового білку 22 на дисмоторику шлунка.

Розділ 5 висвітлює морфологічні зміни м'язової оболонки та міжм'язового сплетення шлунка у щурів при експериментальному ЦД. Також вивчено морфологічні зміни м'язової оболонки та міжм'язового нервового сплетення шлунка при корекції стрептозотоцинового ЦД у щурів за допомогою цукрознижуючих лікарських засобів: ексенатиду – агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інсуліну гларгіну, у режимі монотерапії не дозволяло досягти нормалізації показників вуглеводного обміну, а комбіноване застосування досліджуваних препаратів сприяло нормалізації глікемічного контролю.

У розділі 6 “Прогностичні чинники розвитку уражень шлунка у хворих на цукровий діабет” описана математична модель прогнозування розвитку гастропарезу у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Досить вдало в графічному зображенні показано коефіцієнт множинної детермінації між моторно-евакуаторної функції шлунку за результатами ¹³C-октаноевого дихального тесту та індексом маси тіла, сумою балів шкал опитувальників. Цікавими є описані клінічних випадки з математичним розрахунком для кожного пацієнта прогнозованої швидкості М-ЕФ шлунку за формулою. Побудовані математичні моделі, які дозволяють за результатами анкет-опитувальників (GCSI, HFS-Total), рівнями антропометричних показників (ІМТ), станом неврологічного дисфункціонального рахунку оцінити ризик розвитку проявів гастропарезу у хворих на ЦД 1 і 2 типів.

У розділі 7 представлені результати лікування хворих з ознаками легкого, середнього ступеня важкості і важким перебігом ДГ та обґрунтуванням диференційованих підходів терапії.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження фактично підводить ризику проведеного аналізу з узагальненням результатів дослідження та впровадженням у клінічну практику сучасних патогенетично обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики ДГ. В цьому розділі автор вміло інтерпретує

результати своїх досліджень, активно вступає в полеміку з іншими дослідниками, достатньо порівнює з аналогічними результатами вітчизняних і зарубіжних праць. Також дисертантом цікаво запропоновано покроковий алгоритм лікування ДГ у залежності від його ступеня важкості. Проведені дослідження дозволили автору, розв'язати усі поставлені завдання дисертаційної роботи.

Висновки викладені послідовно, логічно, з чітким обґрунтуванням результатів поглибленого комплексного обстеження хворих на ЦД.

Практичні рекомендації написані добре, у простій і доступній формі представлені діагностично-лікувальні алгоритми ДГ. Автор обґрунтовує і рекомендує застосування розроблених терапевтичних заходів для більш ранньої діагностики проявів дисмоторики шлунку, профілактики прогресування важкого перебігу ДГ, а також зниження ризику мікро- і макроваскулярних ускладнень ЦД.

Автореферат дисертації має внутрішню єдність, висвітлює основний зміст, результати наукового дослідження, відповідає сучасним вимогам щодо оформлення.

Список використаних джерел упорядкований згідно вимог ДАК України, містить 495 першоджерел, в тому числі 275 англомовних (56%).

Подані першоджерела за останні 5 років – 289, що складає 58% від загальної кількості використаної літератури.

Недоліки щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату. У структурному і змістовому відношенні дисертація та автореферат відповідають існуючим вимогам атестаційної комісії МОН України до дисертаційних робіт. Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає. Проте після ознайомлення із дисертаційною роботою Костіцької І.О. виявлено ряд недоліків:

- у розділах власних досліджень слід було чіткіше окреслити узагальнення, які б вирізняли новизну цього дослідження;

- деякі великі за об'ємом таблиці доцільно було б зменшити, а результати описати у тексті;
- у тексті дисертації трапляються деякі мовні і технічні неправності, лексичні помилки.

Висловлені зауваження, побажання не є концептуальними і не знижують загальної високої оцінки рецензованої дисертаційної роботи.

При рецензії дисертаційної роботи виникло ряд запитань, які можна вважати предметом дискусії:

1. Відповідно до отриманих результатів, чому Ви вважаєте, що «глюкозотоксичність» не впливає на розвиток діабетичного гастропарезу?

2. Як Ви можете пояснити патогенетичні механізми впливу лазерної акупунктури на швидкість моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет?

3. Згідно результатів Вашої роботи, до лікувального комплексу хворим із легким і середнім ступенем важкості гастропарезу додано сеанси акупунктури, тоді як при важкому перебізі брадикастрії – включено лазерну акупунктуру, обґрунтуйте, будь ласка, прийняте рішення.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Робота має безсумнівне практичне значення, оскільки дозволяє завдяки запропонованим діагностично-лікувальним алгоритмам покращити результати вчасного виявлення і корекції терапевтичних заходів щодо різноманітних ступенів важкості гастропарезу у хворих на ЦД. Висновки за суттю змістовні, результати стимулюватимуть послідовників автора, так як вони ґрунтуються на клінічному досвіді провідних клінік, що займаються означеною у дисертації проблемою. Без сумніву дане питання може зацікавити, як ендокринологів, так і вузькопрофільних спеціалістів – досвід такого роду завжди буде у нагоді, так як рання діагностика і лікування ДГ є досить актуальною проблемою клініки внутрішньої медицини.

Висновок. Дисертаційна робота Костіцької Ірини Олександрівни на тему: «Діабетичний гастропарез: частота виникнення, фактори ризику, механізми розвитку, лікування» є кваліфікаційною, завершеною науковою роботою в якій отримано нові обґрунтовані методи оптимізації діагностики порушення моторно-евакуаторної функції шлунку у хворих на ЦД, розроблено стратегію, діагностичні і лікувальні заходи щодо покращення якості життя пацієнтів з ЦД, що вирішує наукову проблему і має істотне значення для сучасної діабетології.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та рівнем виконаних досліджень, наукова робота Костіцької Ірини Олександрівни відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015 р.), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а сама дисертант заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

Офіційний опонент
Завідувач кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, доцент


Ю.І. Комісаренко

19 04 18
