

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» Степанова Юрія Мироновича на дисертаційну роботу Опаленик Світлани Михайлівни на тему: «Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та обґрунтування методів їх лікування», яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 61.051.011 у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність обраної здобувачкою теми обумовлена широким поширенням та постійним зростанням захворюваності як на хронічний панкреатит, так і на атеросклероз. На даний час існує велика кількість досліджень, присвячених вивченню ХП та атеросклерозу. Проте, дуже часто ХП виявляється у пацієнтів вже на пізній прогресуючій стадії захворювання, при якій відбуваються незворотні морфологічні пошкодження підшлункової залози з різними клінічними проявами. Це пов'язано зі значною резервною здатністю підшлункової залози, при якій лише значні втрати її функції (зазвичай >90%) призводять до появи клінічних симптомів стеатореї. При цьому, атеросклероз, як коморбідне захворювання, сприяє погіршенню перебігу ХП, впливає на різні патогенетичні ланки розвитку та ускладнює його перебіг. Робота Опаленик Світлани Михайлівни скерована на розв'язання саме цих питань та розробку диференційованого лікування хворих на ХП та атеросклероз, що буде сприяти встановленню діагнозу на більш ранньому етапі захворювання, зниженню показників інвалідизації та покращенню прогнозу для таких пацієнтів.

Тому актуальність теми та сформульована мета дисертаційного дослідження Опаленик Світлани Михайлівни не викликають сумніву як в науковому, так і в

практичному аспектах, вирішують важливу медико-соціальну проблему в сучасній гастроентерології та терапії в цілому.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Опаленик Світлани Михайлівни виконана у рамках науково-дослідних робіт Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» на тему: «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації – 0115U001103; термін виконання – 2015–2017 рр.); «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації – 0118U004365; термін виконання – 2018-2020 рр.). Здобувачка є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

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

Дисертація Опаленик С. М. є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні та достатньому клінічному матеріалі.

Здобувачкою проведено глибокий науковий пошук та детально проаналізована література щодо вказаної проблематики за останнє десятиріччя. Наукові положення, що сформульовані в дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та такими, що ґрунтуються на поглибленому аналізі даних сучасної літератури, отриманих результатів власних досліджень та їх обговоренні.

Відповідно до мети та поставлених завдань, здобувачка провела дослідження щодо вивчення особливостей перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз, підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз шляхом розробки диференційованої схеми терапії.

В процесі дослідження здобувачкою застосовані методи (загальноклінічні, спеціальні лабораторні, інструментальні, математичні, статистичні), що відповідають поставленій меті та завданням. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Опаленик Світлани Михайлівни

ґрунтуються на дослідженні 180 пацієнтів на ХП та ХП в поєднанні з атеросклерозом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А. Новака та на диспансерному обліку у сімейного лікаря за місцем проживання протягом 2016-2020 років.

Статистичний аналіз даних проведений на високому та сучасному рівні, включає порівняння середніх величин, кореляційний аналіз та мультифакторний регресійний аналіз, що дає можливість сформулювати науково обґрунтовані, достовірні положення та висновки.

Перелік використаної літератури налічує 204 джерела, з них 32 кирилицею та 172 латиною. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені у наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які висвітлені в дисертаційній роботі, відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Здобувачкою вперше проведено визначення рівня сироваткового каллістатину у хворих на ХП та атеросклероз, встановлена його роль у формуванні даних захворювань та взаємозв'язок між його рівнем у сироватці крові та проатерогенними фракціями ліпідів, а також ступенем зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у даних пацієнтів. Також вперше визначена закономірність між рівнем греліну у сироватці крові та ступенем вираженості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у цих пацієнтів та встановлено взаємозв'язок між зростанням рівня греліну та показниками ліпідограми у хворих на ХП та атеросклероз.

Доведена ефективність використання ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ для прогнозування виникнення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на атеросклероз уже на ранніх стадіях їх формування.

Здобувачкою вперше було обґрунтовано ефективність додавання до складу комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз препарату мелатоніну та

нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 та фолієву кислоту.

Всі наведені вище твердження переконливо свідчать про новизну виконаного здобувачкою дослідження.

Практичне значення отриманих результатів

Встановлена інформативність проведення ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ (для виявлення ЗСН ПЗ на ранньому етапі її формування); доцільність визначення показників ліпідограми у хворих на ХП (для своєчасної їх корекції із використанням нутрицевтика); доцільність проведення біоімпедансного дослідження (для вивчення компонентного складу тіла та виявлення «прихованого» ожиріння); інформативність динаміки рівня каллістатину у сироватці крові (як інгібітора калікреїн-кінінової системи, вазодилататора та маркера формування ДЕ у хворих на ХП та атеросклероз); доцільність визначення рівня греліну у сироватці крові (для встановлення його системного впливу на перебіг ХП та атеросклерозу); інформативність проведення скринінгу психоемоційного стану (для своєчасної корекції з використанням препарату мелатоніну); ефективність призначення індивідуально підібраних високих доз замісної ферментативної терапії (для корекції зовнішньосекреторної функції ПЗ на основі динаміки показників ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ). Також доведена ефективність проведення комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз із додаванням препарату мелатоніну та нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 та фолієву кислоту.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», клінічну практику відділу науково-організаційної та методичної роботи ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», терапевтичного та кардіологічного відділення КНП «Іршавська районна лікарня», гастроентерологічного та ендокринологічного відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака», терапевтичного відділення КНП «Хустська центральна районна лікарня ім. Віцинського О. П.», відділення виїзної діагностики КП «Рівненський обласний

клінічний лікувально-діагностичний центр ім. В. Поліщука», неврологічного та кардіологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та особистий внесок у них автора

За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з яких 2 статті в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 10 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 2 статті та 1 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Відповідно до результатів перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням здобувачки, текст дисертації є оригінальним. Виявлені за допомогою програми Unicheck текстові співпадіння (цитування) мають відповідні посилання на першоджерела та внесені до бібліографічного списку. Робота є самостійною та може бути допущеною до офіційного захисту.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою, написана українською мовою, з дотриманням вимог наукового стилю. Загальний обсяг 213 сторінок машинописного тексту, обсяг основного тексту становить 172 сторінки. Матеріал дисертаційної роботи викладений відповідно до вимог щодо оформлення дисертаційних робіт: має анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Робота містить 27 рисунків, 55 таблиць.

У вступі обґрунтовано вибір теми, її актуальність, визначено мету та завдання щодо її досягнення, описано предмет, об'єкт та методи дослідження, описано

наукову новизну та практичну значимість отриманих в ході дослідження результатів, зазначені впровадження результатів дослідження в клінічну практику, особистий внесок здобувачки, апробація результатів дослідження, структура та обсяг дисертації.

Огляд літератури (**Розділ 1**) містить 5 підрозділів, повною мірою відображає сучасний стан проблеми поєданого перебігу ХП та атеросклерозу, містить сучасні відомості щодо етіопатогенетичних особливостей перебігу ХП та атеросклерозу, їх поширеності, особливостей клінічної картини, діагностики та прогнозу. Окрема увага приділена особливостям впливу греліна та каллістатина на перебіг та формування як ХП, так і атеросклерозу, сучасним методам діагностики ЗСН ПЗ, а також ролі дисбіозу кишечника у таких пацієнтів. В цілому, розділ написаний цікаво, структурно, що свідчить про ґрунтовне ознайомлення здобувачки з усіма аспектами досліджуваної проблематики.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» включає 10 підрозділів. В першому підрозділі зазначено особливості відбору пацієнтів, вказано критерії включення та виключення з наукового дослідження, проведено клінічну характеристику досліджуваних пацієнтів. Було проведено обстеження 180 хворих на ХП та ХП з атеросклерозом. Для порівняння результатів дослідження було створено контрольну групу з 30 практично здорових осіб, яка була репрезентативна за віком та статтю. Також в даному розділі детально описані використані здобувачкою в ході дослідження методи, в тому числі загальноклінічні, спеціальні лабораторні, інструментальні, опитувальники та статистичні методи. Вкінці розділу наведено дизайн дослідження, в якому описано поділ пацієнтів на підгрупи та обґрунтовано запропоновану схему комплексної терапії із додаванням до базового лікування нутрицевтика та препарата мелатоніну.

У 3, 4 та 5 розділах дисертації наведено результати власних досліджень.

У **3 розділі** «Етіопатогенетичні та клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом» наведено результати клініко-лабораторного обстеження хворих, детальний аналіз показників біохімічного аналізу крові, ліпідограми при поєданому перебігу ХП та атеросклерозу. Також в

даному розділі описані результати інструментальних методів дослідження, в яких здобувачка описує особливості антропометричних показників та компонентного складу тіла у хворих на ХП та атеросклероз, ступінь ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C -ЗТДТ та ^{13}C -АДТ та результати УЗД.

4 розділ «Особливості порушення функцій підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз» є найбільш цікавим, з точки зору наукової новизни, оскільки включає дослідження рівня сироваткового греліну, його діагностичної цінності у хворих на ХП та атеросклероз. Також в цьому розділі проведено дослідження ступеня ендотеліальної дисфункції та її ролі у формуванні ХП та атеросклерозу, а також оцінка зміни рівня каллістатину у сироватці крові даних пацієнтів. Розділ завершується результатами, які присвячені дослідженню дисбіозу товстої кишки, психоемоційних та когнітивних порушень у хворих на ХП та атеросклероз, їх особливостям та впливу на перебіг даної коморбідної патології.

У розділі 5 «Порівняльна характеристика методів диференційованого лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз» наведено кінцеві результати дослідження, проведено порівняння результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження залежно від використаної схеми лікування. Здобувачка доводить дієвість використання комплексної терапії хворих на ХП та атеросклероз із додаванням препарату мелатоніну та нутрицевтика, вказуючи на статистично достовірну позитивну динаміку клінічних проявів, показників біохімічного аналізу крові, ліпідограми, рівня греліну та каллістатину, показників ЗСН ПЗ, ступеня вираженості дисбіотичних змін та покращення психоемоційного стану таких пацієнтів.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувачка узагальнює результати дисертаційної роботи, у стислій формі підводить підсумки та аналізує отримані результати та ефективність застосованої схеми терапії. Розділ написаний чітко, логічно та послідовно.

Дисертаційна робота закінчується висновками та практичними рекомендаціями, які повністю відповідають поставленій меті та завданням,

представляють найважливіші наукові та практичні результати дослідження, які можуть бути впроваджені в клінічну практику.

Список використаних джерел оформлений згідно вимог ДАК МОН України, містить здебільшого закордонні наукові публікації за останні 10 років.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи

Наукова та практична цінність дисертаційної роботи не викликає сумнівів за рахунок своєї наукової новизни, вагомої клінічної значимості та повноти викладеного матеріалу. Трапляються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки, дублювання та невдалі вислови, випущені букви у словах.

Також вартувало б збільшити тривалість спостереження досліджуваних пацієнтів до трьох-чотирьох місяців. Однак, вказані недоліки в цілому не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не мають принципового значення та не знижують загальний високий рівень дисертації.

У плані наукової дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Якими є механізми гіполіпідемічного впливу застосованого Вами комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз?
2. Чим поясните підвищення рівня греліну та виявлену залежність між рівнем греліну у сироватці крові та ступенем зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ХП?
3. Яким чином Ви пояснюєте вплив дисбіозу товстої кишки на формування психоемоційних порушень у хворих на ХП та атеросклероз?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертація здобувачки Опаленик Світлани Михайлівни на тему: «Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та обґрунтування методів їх лікування» є самостійною науково завершеною працею, містить нові науково-обґрунтовані вагомні результати, які дають можливість оптимізувати діагностично-лікувальний алгоритм ведення пацієнтів на хронічний панкреатит та атеросклероз. Дисертаційна робота Опаленик С.М., подана на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 Медицина з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обґрунтованістю висновків відповідає пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40, а її автор заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина з галузі знань 22 Охорона здоров'я.

Офіційний опонент,

Директор ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», д.мед.н., проф.



Степанов Ю. М.

29 березня 2021 р.

Підпис професора Степанова Ю.М. завіряю
Наказовим ДУАВ В.І. Мелуш

