

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України Вірстюк Наталії Григорівни 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 галузь знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи. Актуальність дослідження проблеми хронічного панкреатиту (ХП) визначається надзвичайно важливою роллю, яку ПЗ виконує в організмі. Вона є життєво важливим органом, одним із центральних у системі травлення, що бере участь в загальних метаболічних процесах в організмі. Поширеність хронічного панкреатиту складає до 25 випадків на 100 тис., за останнє десятиліття відзначається збільшення захворюваності і поширеності. Важливо, що захворювання розвивається переважно у віці від 30 до 40 років. Враховуючи вплив ряду несприятливих чинників сьогодення на виникнення ХП, це захворювання відносять до хвороб цивілізації.

Неухильний ріст захворювання серед людей активних вікових груп, прогресуючий перебіг, часті рецидиви з тривалою тимчасовою, а іноді й стійкою втратою працездатності роблять ХП проблемою не тільки медичною, а й соціальною. Сумація та потенціювання несприятливих ефектів чинників ризику та дія етіологічних факторів ХП сприяють зростанню захворюваності на ХП та тяжкості його перебігу з розвитком зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, мальдигестії, мальабсорбції, трофологічної недостатності хворих із порушенням усіх видів обміну.

Серцево-судинні захворювання, переважно ішемічна хвороба серця та інсульт, впродовж останніх років залишаються основними причинами смертності

й одними з основних факторів інвалідності в усьому світі за висновками з дослідження Глобального тягара хвороб (GBD – Global Burden of Disease), а кількість смертей від серцево-судинних захворювань неухильно збільшувалася з 12,1 мільйона в 1990 році до 18,6 мільйона у 2019 році. В Україні серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності населення; за цим показником наша країна, на жаль, лишається одним зі світових лідерів.

Невпинно зростає частота коморбідності захворювань, що збільшується з віком, особливо часто зустрічається поєднання атеросклерозу з іншими патологічними станами. Проведені дослідження ланок патогенезу ХП за умов ізольованого перебігу та різноманітної коморбідності доводять важливу роль атеросклерозу та системного запалення, дисбалансу про- та протизапальних цитокінів, порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу з активацією оксидативного та нітрозитивного стресу на тлі дефіциту природних антиоксидантів та агентів детоксикації, які при цьому виникають. Такі порушення сприяють розвитку ендогенної інтоксикації, яка зростає на тлі супровідного дисбіозу товстої кишки, змін ліпідного спектра крові, що в сукупності сприяють прискоренню апоптозу ацинарного епітелію, його цитолізу, гальмуванню репаративних процесів та активації процесів фіброзування ПЗ. Тому вибір теми дисертаційної роботи є обґрунтованим, а медична проблема – вельми актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових досліджень Ужгородського національного університету і є фрагментом науково-дослідних держбюджетних тем: ДБ-851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (№ державної реєстрації – 0115U001103); 1А-2018 «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (№ державної реєстрації – 0118U004365), які виконувалися на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб і хірургічних хвороб медичного факультету ДВНЗ „Ужгородський національний університет” у 2015–2017 рр. та 2018-2020 рр. Здобувач є співвиконавцем фрагментів цих НДР.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження. Новизна дисертації полягає в тому, що розширено, систематизовано та обґрунтовано основні особливості клінічно-патогенетичного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом та запропоновано диференційований підхід до лікування такої когорти пацієнтів зі збільшенням його ефективності та поліпшенням якості життя пацієнтів.

Пріоритетними є результати біоімпедансного дослідження щодо наявності «прихованої» форми ожиріння за рахунок підвищення вмісту жирової маси і дефіциту м'язової маси у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз при надмірній масі тіла (значення ІМТ $26,26 \pm 2,17$ кг/м²).

Уперше встановлено посилення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за поєднання ХП з атеросклерозом за результатами ¹³C-змішаного тригліцеридного, ¹³C-амілазного дихальних тестів, що корелює з показниками дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції.

Уперше доведено вплив греліну та каллістатину на формування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та їх роль у патогенезі ХП за поєднання з атеросклерозом.

Автором доповнено відомості щодо посилення дисбіозу товстої кишки за поєднання ХП і атеросклерозу зі збільшенням частоти дисбіозу II і III ступеня. Встановлено, що ступінь дисбіозу корелює з показниками когнітивних порушень за шкалами MMSE і MoCA, а також з показниками рівня тривоги та депресії за шкалою HADS.

Уперше розроблено і апробовано ефективну схему комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз з використанням нутрицевтика, який містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10, фолієву кислоту та препарату мелатоніну. Новим є запропонований диференційований підхід до лікування таких хворих з поєднаною патологією залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, дисбіотичних та психоемоційних порушень з додаванням до складу комплексної терапії нутрицевтика та препарату мелатоніну.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота має вагомим практичне значення, оскільки отримані результати поглиблюють сучасне розуміння механізмів поєднаного перебігу ХП та атеросклерозу. На основі результатів дисертаційного дослідження розроблено діагностичний алгоритм та комплексну терапію пацієнтів з такою коморбідною патологією.

Науково обґрунтовано доцільність проведення біоімпедансного дослідження з метою вивчення компонентного складу тіла та встановлення «прихованої» форми ожиріння та дефіциту м'язової маси у таких пацієнтів за поєднаної патології.

Доведено, що визначення рівнів греліну та каллістатину у сироватці крові є доцільним та обґрунтованим для встановлення їхнього системного впливу на перебіг ХП та атеросклерозу. Для встановлення раннього формування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози запропоновано, окрім визначення рівня фекальної еластази-1, використовувати проведення ^{13}C -змішаного тригліцеридного, ^{13}C -амілазного дихальних тестів.

Встановлена доцільність проведення скринінгу психоемоційного стану у хворих на ХП та атеросклероз для своєчасної корекції виявлених порушень з використанням препарату мелатоніну.

Розроблена і апробована нова ефективна схема комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз із додатковим використанням нутрицевтика (який містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10 і фолієву кислоту) та мелатоніну й диференційовані підходи до лікування.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику в таких лікувальних закладах як: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», терапевтичне та кардіологічне відділення КНП «Іршавська районна лікарня», гастроентерологічне та ендокринологічне відділення КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», терапевтичне відділення КНП «Хустська центральна районна лікарня імені Віцинського О. П.», відділення виїзної діагностики КП «Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені В. Поліщука», неврологічне та кардіологічне відділення КНП

«Центральна міська клінічна лікарня» та в освітній процес медичного факультету Держаного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет»

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

Дисертаційна робота Опаленик Світлани Михайлівни виконана на високому науково-методичному рівні. Здобувачкою проведено ґрунтовний огляд наукової літератури за тематикою дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі 80 хворих на ХП та 100 хворих на ХП та атеросклероз. Для порівняння результатів дослідження була сформована контрольна група, яка включала 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицини від 04.04.1997 року, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), відповідають вимогам норм біоетики, про що свідчать результати біоетичної експертизи, проведені комісією ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 7/1 від 30 вересня 2020 року).

Здобувачка при встановленні діагнозу керувалася уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на ХП, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638, від 10.09.2014 року та уніфікованим клінічним протоколом ... первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №152 від 02.03.2016 року).

Слід відзначити високий рівень статистичного опрацювання результатів дослідження. Зокрема, статистичний аналіз проведено з використанням Т-тесту Стьюдента, мультифакторного регресійного та кореляційного аналізів. Дизайн дослідження є чітко й методично продуманим, основні положення, висновки та

рекомендації дослідження обґрунтованими та достовірними.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи. Дисертаційна робота написана українською мовою на 213 сторінках друкованого тексту, з яких обсяг основного тексту складає 172 сторінки. Робота складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Бібліографічний список оформлений згідно вимог, містить 204 літературні джерела, з них 32 кирилицею та 172 латиною. Дисертація ілюстрована 27 рисунками та містить 55 таблиць.

Вступ викладений на 8 сторінках, де здобувачка чітко висвітлює актуальність обраної теми, мету та завдання дослідження, наводить детальний опис об'єкту та предмету дослідження. Вказані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів дослідження, особистий внесок, а також представлені дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій, описана структура дисертації, наведено установи, в яких впроваджено результати виконаної наукової роботи.

Огляд літератури на 24 сторінках і включає 5 підрозділів, у яких висвітлено актуальність проблеми хронічного панкреатиту та атеросклерозу в клініці внутрішніх хвороб, детально описані метаболічні порушення, які виникають при даній коморбідній патології та шляхи їхнього формування. Окремі підрозділи присвячено опису ролі греліну, каллістатину, ендотеліальної дисфункції та дисбіозу при хронічному панкреатиті та атеросклерозі.

Огляд літератури достатньо повно та всебічно висвітлює клінічно-патогенетичні аспекти проблеми. Здобувачкою опрацьовано потужний об'єм сучасних іноземних наукових робіт та досліджень впродовж останніх 5-10 років.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» представлений на 19 сторінках, містить детальний опис використаних в дослідженні методик обстеження хворих, зокрема: загальноклінічні та інструментальні методи дослідження, ультразвукова діагностика гепатобіліарної зони, ультразвукове дуплексне сканування судин ший,

антропометрія та біоімпедансне дослідження, дослідження рівня греліну та каллістатину у сироватці крові, методи дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дослідження складу мікрофлори товстої кишки, дисфункції ендотелію, методи анкетування та скринінгу досліджуваних пацієнтів, а також проведена характеристика методів лікування, опис статистичних методів дослідження та вказано дизайн дослідження.

Матеріали власних досліджень наведені у 3, 4 та 5 розділах дисертації.

Розділ 3 «Етіопатогенетичні та клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з атеросклерозом» містить 2 підрозділи і викладений на 24 сторінках. Автором представлено результати загальноклінічного та лабораторного-інструментального обстеження хворих, зміна антропометричних показників та показників біоімпедансометрії, особливості порушень ліпідного профілю, ультразвукові зміни підшлункової залози, а також результати дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит в поєднанні з атеросклерозом.

Доведено, що за поєднання ХП та атеросклерозу частішими є клінічні прояви захворювань, наявне «приховане» ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження, більш значущими є дисліпідемія, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози за рівнем фекальної еластази-1 і показниками ^{13}C -змішаного тригліцеридного, ^{13}C -амілазного дихальних тестів.

Даний розділ закінчується коротким резюме, в якому представлені основні результати. Матеріали розділу опубліковані у 5 наукових працях.

У **Розділі 4** «Особливості порушення функцій підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз» містить 5 підрозділів і викладений на 28 сторінках. Вказані власні результати визначення вмісту сироваткового греліну та каллістатину, їх діагностичної цінності у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз, результати дослідження ступеня ендотеліальної дисфункції та її ролі у формуванні вказаної патології.

У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз встановлено підвищення рівня греліну у крові, на основі мультифакторного регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок між рівнем греліну і показниками жирової маси, ліпідного обміну та ступенем зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Встановлено зниження рівня каллістатину у крові пацієнтів з ХП і атеросклерозом, встановлено взаємозв'язок його рівня і ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози за результатами ¹³C-змішаного тригліцеридного, ¹³C-амілазного дихальних тестів та ступеня вираженості дисфункції ендотелія. Проведення мультифакторного регресійного аналізу дозволило виявити вплив дисліпідемії на рівень каллістатину у такої когорти пацієнтів.

Окремими підрозділами висвітлено дослідження порушень кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки, а також особливості психоемоційних та когнітивних порушень у хворих на ХП та атеросклероз. У хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз встановлено наявність дисбіозу II та III ступенів у 26,0% та 63,0% відповідно, при цьому ступінь дисбіозу корелював з показниками когнітивних порушень за шкалою MMSE та шкалою MoCA і супроводжувався підвищенням рівня тривоги та депресії за шкалою HADS.

Розділ закінчується коротким резюме, в якому представлені основні результати. Матеріали розділу опубліковані у 4 наукових працях.

Розділ 5 «Порівняльна характеристика методів диференційованого лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз» викладений на 33 сторінках, де представлена порівняльна оцінка терапевтичної ефективності застосованого комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз із додатковим призначенням нутрицевтика та препарату мелатоніну. Автором вказано динаміку клінічних ознак та показників загальноклінічних, лабораторних, біохімічних аналізів, показників зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, біоімпедансометрії, рівнів греліну та каллістатину, дисбіозу та виявлених психоемоційних/когнітивних розладів. Доведено більшу

ефективність запропонованої терапії щодо динаміки клінічних проявів, показників інструментальних досліджень та основних патогенетичних ланок поєднаної патології, що стало підґрунтям до запропонованої автором нової схеми і диференційованих підходів лікування хворих на ХП та атеросклероз.

Розділ закінчується коротким резюме, в якому представлені основні результати. Матеріали розділу опубліковані у 3 наукових працях.

Розділ **«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** викладений на 12 сторінках і містить обґрунтований підсумок дисертаційної роботи на основі оцінки та узагальнення отриманих результатів дослідження. Автор у стислій формі аналізує отримані результати, підводить підсумки всієї роботи. Розділ засвідчує глибокі знання автором досліджуваної проблеми та предмету дисертаційного дослідження. Розділ написаний логічно, матеріал викладений послідовно, з наведенням вагомих аргументів.

У висновках, які базуються на отриманому фактичному матеріалі роботи, представлені найважливіші наукові і практичні результати роботи. Висновки сформульовані чітко, стисло і зрозуміло, відповідно до мети та завдань дослідження. Важливими є практичні рекомендації, представлені у роботі.

Список використаних літературних джерел оформлений відповідно до вимог ДАК МОН України, представлений на 21 сторінці, містить 204 літературні джерела, здебільшого опублікованих впродовж останніх 5-ти років. На усі літературні джерела є посилання у тексті.

Додатки представлені на 20 сторінках, в них наведені список публікацій здобувачки за темою дисертації та акти впровадження у лікувально-діагностичний та освітній процеси.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатом комп'ютерного тестування системою пошуку плагіату Unichesk електронної версії дисертації Опаленик Світлани Михайлівни на тему:

«Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та обґрунтування методів їх лікування», не було виявлено академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів кваліфікаційної наукової праці дисертантки є оригінальним. Робота визначається як така, що виконана самостійно.

Повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Матеріали дисертації викладені у 15 публікаціях: з них 2 статті в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 10 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті та 1 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. 12 публікацій відповідають вимогам п.11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року №167.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані у широкій терапевтичній, гастроентерологічній і кардіологічній практиці та в роботі лікаря загальної практики/сімейної медицини. Запропоновані автором алгоритми діагностики і нові схеми терапії хворих на ХП у поєднанні з атеросклерозом з додатковим застосуванням препарату мелатоніну і нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10, фолієву кислоту, дозволяють оцінити характер перебігу поєданого захворювання на ранніх стадіях і підвищити ефективність лікування, є доступними й безпечними і можуть широко використовуватися в клінічній практиці.

Зауваження та недоліки дисертаційної роботи. Загалом дисертаційна праця Опаленик С.М., виконана в ДВНЗ „Ужгородський національний університет” на високому науковому і методичному рівні, вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасної медицини – підвищення ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз шляхом розробки диференційованих методів їх лікування на основі вивчення особливостей патогенезу та клінічного перебігу. За результатами дослідження досягнута

поставлена мета і вирішені завдання дослідження. Матеріал викладений логічно, чітко. Таблиці і рисунки відображають цифровий матеріал та доповнюють результати, викладені в тексті. Висновки відображають результати дослідження, сформульовані логічно і чітко.

В цілому суттєвих зауважень до змісту і оформлення дисертаційної роботи немає. В тексті зустрічаються поодинокі стилістичні і граматичні помилки, повторюються цифрові дані, які подані в таблицях; доцільнішим було б представити відсоткові зміни. В огляді літератури доцільним було б включити відомості щодо сучасних підходів до лікування ХП та атеросклерозу та наявну інформацію щодо ефективності застосування нутрицевтика і препарату мелатоніну. Проте, вищезазначені зауваження та недоліки не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність висновків.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви поясните отримані результати щодо зменшення рівня каллістатину у сироватці крові хворих на ХП з атеросклерозом і збільшення його рівня у хворих ХП без атеросклеротичних змін?
2. Чи відомі Вам результати дослідження інших авторів щодо ефективності препарату мелатоніну і нутрицевтика, що містить монаколін, астаксантин, полікосанол, коензим Q10, фолієву кислоту при хронічному панкреатиті чи/та атеросклерозі? Чи співпадають вони з отриманими Вами результатами?
3. Усі обстежені Вами хворі на ХП в поєднанні з атеросклерозом отримували статини відповідно до існуючих нормативних актів. Чи не було виявлено Вами побічного ефекту статинів на функціональний стан підшлункової залози за наявності у них хронічного панкреатиту?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Опаленик Світлани Михайлівни на тему: «Особливості перебігу хронічного панкреатиту у хворих на атеросклероз та обґрунтування методів їх лікування», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Сірчак Є.С. та представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузь знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є кваліфікаційною, самостійною, завершеною науковою працею, що містить науково-обґрунтовані та принципово нові результати щодо діагностики і лікування поєднаної патології хронічного панкреатиту та атеросклерозу.

За актуальністю теми, сучасними методами дослідження, обсягом обстежень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, їх новизною, обґрунтованими висновками та повнотою викладу дисертаційна робота Опаленик Світлани Михайлівни відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент,
Завідувачка кафедри фармакології та
внутрішньої медицини №3
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

