

ВІДГУК

офіційного опонента д-ра мед. наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України **Федів Олександра Івановича** на дисертацію **Сасик Галини Михайлівни «Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом з використанням медикаментозних засобів, східницьких мінеральних вод і рефлексотерапії»**, яка представлена до одноразової спеціалізованої вченої ради ДФ 61.051.034, створеної у Державному вищому навчальному закладі «Ужгородський національний університет» МОН України відповідно до наказу МОН України №1099 від 13.10.2021 для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Сасик Г.М. присвячена важливому напрямку клінічної медицини - вивченню особливостей коморбідного перебігу та оптимізації програми лікування і реабілітації хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з супутнім цукровим діабетом. В усьому світі відмічається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) та цукровий діабет (ЦД). Так, за даними J. E. Dominguez-Munoz і співавт.(2014) загальна поширеність ХП в країнах Європи зросла до 49,3 випадків, а захворюваність - до 5,5% на 100 тис. населення. Ще вищі показники поширеності ХП в країнах Азії та Америки (1 14-200 випадків на 100 тис. Населення). В Україні за останні три десятиліття захворюваність на панкреатит зросла більше ніж удвічі. При цьому епідеміологічні показники захворюваності на ХП у нашій країні в 3-4 рази гірші, ніж в Європі, і розповсюдженість ХП продовжує зростати (Ю.М. Степанов 2018, Ю.О. Філіппов 2016).

Поширеність та захворюваність на ЦД також набуває пандемії в усьому світі і за оцінками експертів ВООЗ до 2025 року прогнозується приріст числа хворих на

ЦД до 300 млн чоловік. В Україні також відбувається зростання кількості хворих на ЦД2, яка перевищує відмітку 2 млн осіб.

ХП, на думку експертів, це синдромокомплекс, який характеризується хронічним прогресуючим запаленням, фіброзом і рубцюванням тканин підшлункової залози (ПЗ), що призводить до пошкодження та втрати екзокринних, ендокринних клітин. Тому клінічними проявами ХП є не лише екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ, а й розвиток ускладнень, у т.ч. й ЦД. Тобто, я хочу підкреслити, що обі патології, які досліджувала здобувачка, пов'язані між собою морфо-функціонально та патогенетично.

Разом з тим, при даній коморбідній патології ще багато патогенетичних ланок залишаються до кінця нез'ясованими, а тому і не розроблено адекватних методів лікування та реабілітації. Так панкреатогенний або ЦД 3с типу розвивається уже через 8 років у 50% пацієнтів з ХП і його частка у популяції хворих на ЦД становить біля 10%. Особливістю ЦД 3с типу є втрата контррегуляторних гормонів, як-от глюкагон і панкреатичний поліпептид, а також підвищена чутливість до гіпоглікемії та дуже низька ефективність інсулінових секретогонів (похідні сульфонілсечовини) й інкретинів.

Крім того, зміни у ПЗ хворих на ХП з ЦД2 або 3с типом часто відбуваються на тлі стеатогепатозу або стеатогепатиту, що є етапами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Одночасна наявність у пацієнта ХП, ЦД та НАСГ приводить до порушення кінезу і ферментної функції ШКТр, що безумовно сприяє загостренню панкреатиту та гепатиту і зниженню ефективності медикаментозного лікування даної коморбідної патології.

Тому зазначена вище поліморбідність уражень органів і систем при ХП в поєднанні з ЦД2 типу безумовно вимагає уточнення ролі і механізмів ускладнюючого взаємовпливу даних нозологій у формуванні патологічних проявів у кожного пацієнта та можливість, окрім стандартних протокольних підходів,

включення адювантних дієвих методів, таких як питні мінеральні води (ПМВ) та акупресура, що показали свою ефективність при ізольованих ХП і ЦД, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування даної коморбідної патології.

Вищенаведені факти свідчать про актуальність та своєчасність даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер держреєстрації 01181J000361). Здобувач є співвиконавцем власного фрагменту роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих даних, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертації Сасик Г.М., є достовірними та обґрунтованими, що забезпечується достатньою кількістю обстежених (137 хворих) та високим науково-методичним рівнем досліджень з використанням сучасних інформативних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження та різнопланової статистичної обробки результатів. Застосування комплексу інформаційних методів дослідження і сучасного статистичного аналізу медичної інформації, достатня кількість залучених у дослідження обстежених пацієнтів свідчать про достовірність викладених у дисертації результатів та обґрунтованість висновків.

Дослідження побудовано правильно з методичної точки зору. Слід відмітити чіткість і деталізацію викладення та обґрунтування мети і задач дослідження. Висновки є логічними і повністю відповідають поставленим задачам, а також повною мірою відображають результати наукового дослідження.

Автором запропоновані практичні рекомендації, які дають змогу покращити діагностично-лікувальну роботу з хворими на ЦД2 типу та ХП. Таблиці та рисунки відображають цифровий матеріал і доповнюють дані, викладені в тексті.

Дисертаційна робота Г.М. Сасик, що викладена українською мовою, налічує 246 сторінок (234 сторінок основного обсягу), являє собою закінчене наукове дослідження, в якому визначено взаємозв'язок клініко-лабораторних показників і розроблено та науково обґрунтовано модель комплексного лікування із включенням адекватних доз адеметіоніну, східницьких мінеральних вод, рефлексотерапії, що підвищує ефективність терапії пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ЦД2 типу.

Основні положення, що були сформульовані автором в ході дослідження, цілком відповідають поставленим завданням та меті проведеного дослідження. Основні результати дисертаційної роботи висвітлені у фахових наукових виданнях, а також в матеріалах науково-практичних конференцій. Результати дослідження були впроваджені у педагогічний і практичний процес багатьох закладів охорони здоров'я України.

Загалом методологічний підхід та дизайн дослідження є коректними, тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належним чином обґрунтовані та описані.

Викладене вище переконливо доводить, що наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані Сасик Г.М. є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях. За результатами комплексного обстеження хворих, встановлено особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту за коморбідності із цукровим діабетом 2 типу. Уточнено та доповнено наукові дані щодо обтяжувального впливу ЦД2 типу на функціональну спроможність ПЗ у хворих на ХП через посилення гіпоксії, активності запального процесу, функціональних змін печінки. Розширено уяву про патогенетичні зв'язки між зростанням інсулінорезистентності та активацією калікреїн-кінінової системи,

загального та специфічного протеолізу, ендотоксикозу і перекисного окиснення ліпідів (сумарно на 23,8 %, $p < 0,05$), ослаблення ферментної і неферментної ланок антиоксидантного захисту та збільшення ступеня дисбіозу товстої кишки у хворих на ХП поєднаний з ЦД2 типу.

Вперше запропоновано та обгрунтовано доцільність включення адеметіоніну до протокольного лікування ХП за коморбідності із ЦД2 типу, що підтверджено зменшенням клінічних синдромів, нормалізацією ліпідограми, підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 14,5 %, зниженням рівня глюкози – на 5,6 %, індексу НОМА - на 18,8 % та бального УЗ-показника структури ПЗ – на 40,8% ($p < 0,05$). У роботі вперше показано, що застосування адеметіоніну у поєднанні зі протокольною терапією ХП у хворих на ЦД2 типу веде до нормалізації трофологічних параметрів та показників психоемоційного реагування і ЯЖ за шкалами опитувальника GSRS (сумарно на 13,7%, $p < 0,01$) та SF-36 ($p < 0,001$).

Вперше доведено достовірний позитивний вплив питних мінеральних вод (ПМВ) східницького родовища у складі комплексної медикаментозної терапії хворих на ХП і ЦД2 типу на клінічний перебіг, жировий і соматичний білковий обмін та функціональну спроможність ПЗ, що підтверджується достовірним підвищенням вмісту фекальної α -еластази (на 6,8%), зниженням вмісту глюкози (на 26,5%), глікозильованого гемоглобіну (на 24,8%) та бального УЗ-показника структури ПЗ (на 48,6% ($p < 0,05$)). Використання питних мінеральних вод (ПМВ) східницького родовища у складі комплексної медикаментозної терапії веде до достовірного зниження параметрів ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 20,56%), до посилення антиоксидантного захисту ферментних і неферментних систем (сумарно на 5,8% і 6,4%, $p < 0,01$) та нормалізації мікробіоценозу товстої кишки.

Вперше обгрунтовано ефективність комплексної терапії хворих на ХП коморбідний з ЦД2 типу із додатковим включенням курсу акупресури та ПМВ, що веде до кращої корекції клінічних синдромів сумарно на 12,3%, ліпідограми (за коефіцієнтом атерогенності на 36,5%, $p < 0,05$); функціональної спроможності ПЗ і

відновлення її структури (за підвищенням вмісту фекальної α -еластази - на 29,3%, зниженням вмісту глюкози – на 11,7%, глікозильованого гемоглобіну – на 33,7%, індексу НОМА - на 65,6%, бального УЗ-показника структури ПЗ – на 9,9% ($p < 0,05$)); до зменшення активності запального процесу, покращення функціонального стану печінки (за зниженням вмісту білірубіну – на 19,4%), оптимізації показників кінінового обміну і протеолізу, зниження ендотоксикозу й оксидативного стресу (сумарно на 35,1%) і посилення антиоксидантного захисту ферментних і неферментних систем (сумарно на 4,0% і 20,9%; $p < 0,001$).

Вперше доведено, що запропонована комплексна терапія із включенням акупресури та ПМВ веде до покращення якості життя за опитувальниками GSRS (сумарно на 28,4%; $p < 0,001$) та SF-36 за фізичною і психічною компонентами (сумарно на 55,6% і 21,8%; $p < 0,001$).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукових праці, серед яких 14 статей, 12 з яких у наукових фахових виданнях (3 статті в іноземних журналах, з них 2 - у виданнях, що містяться в базі даних SCOPUS і WebSciens); 7 тез в матеріалах науково-практичних конференцій; 2 розділи у науково- і навчально-методичних посібниках.

Практичне значення і впровадження результатів дослідження. Обґрунтовано, розроблено та верифіковано методику включення до протокольної комплексної терапії пацієнтів із ХП і ЦД2 типу поза загостренням курсу амінокислотного препарату адеметіоніну у формі сублінгвальних таблеток з метою метаболічного, антиоксидантного, протизапального і детоксикаційного відновлення функціонального стану підшлункової залози і печінки.

Запроваджено додатково до протокольного комплексу амбулаторного лікування із адеметіоніном включати курс прийому питних мінеральних вод східницького родовища за розробленою методикою з метою покращення більш

глибоко порушеної функціональної спроможності підшлункової залози і печінки, детоксикації і метаболічної активації за розробленим курсом.

При наявності виражених астено-невротичного, больового, алергічного синдромів і вегетативної дисфункції пацієнтам з ХП у коморбідності з ЦД2 типу розроблено методику додаткового включення до попередньої програми з адеметіоніном і курсом питних мінеральних вод східницького родовища курсу процедур акупресури за розробленою рецептурою і схемою.

Результати дисертаційної роботи стали основою для впровадження діагностики, вибору методу лікування уражень підшлункової залози при цукровому діабеті II типу у практику лікувально-профілактичних закладів України (Центру первинної медичної допомоги м. Тернополя, ТЗОВ ГКК «Карпати» (м. Трускавець, Львівська обл.), ФОП Піляк М.Я., ГОК "ТуСтань" смт. Східниця, "Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака" Закарпатської обласної ради, КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня № 2", викладацький процес у ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, а також у ДВНЗ "Ужгородський національний університет".

Дотримання принципів академічної доброчесності. Рукопис дисертації перевірено на ознаки плагіату. У ході аналізу фрагментів подібного тексту встановлено окремі співпадіння з власними публікаціями, посиланнями на літературні джерела та загальноживаними фразами. Дисертаційна робота та публікації за нею є оригінальними текстами. Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій здобувачки ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикавання та фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею і не містить порушень академічної доброчесності.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертації є традиційною. Структура та обсяг дисертації визначаються метою, задачами та предметом дослідження. Дисертаційне дослідження складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних

досліджень із аналізом і узагальненням результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 260 наукових праць (106 – кирилицею, 154 – латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 42 таблицями, 26 рисунками.

За формальними ознаками робота відповідає чинним вимогам, які висуваються до оформлення дисертації Міністерством освіти і науки України.

У вступі дисертації стисло викладена актуальність теми та підкреслено можливість підвищення ефективності комплексного лікування і реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом додаткового використання у протокольній терапії сублінгвальної форми адеметіоніну, східницьких питних мінеральних вод і акупресури та їхнього наукового обґрунтування за динамікою показників клінічного перебігу, якості життя і параметрів функціонування підшлункової залози, запалення, ендотоксикозу, перекисного окиснення ліпідів, ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту, кінінового обміну і протеолізу, білкового і ліпідного статусу, мікробіоценозу товстої кишки. Мету дослідження повністю розкривають 6 завдань. Методично правильно визначений об'єкт і предмет досліджень. У вступі також викладена наукова новизна дисертаційної роботи, її практичне значення, підкреслено особистий внесок здобувачки в отриманні результатів та в опублікованих наукових статтях.

Літературний огляд викладено на 30 сторінках, складається із 3-х підрозділів, в яких глибоко і методично проаналізовані відомі дослідження із предмету дисертаційної роботи. Огляд літератури засвідчує, що здобувачкою проаналізовано класичні і останні нові роботи із предмету дослідження, проведено порівняння поглядів різних вчених на дану проблему, зроблені узагальнення та висвітлені основні положення, які потребують подальшої розробки. Огляд написаний літературною українською мовою, легко читається і сприймається. В огляді літератури підкреслено, що сучасні погляди науковців на етіологію, патогенез та лікування ХП у поєднанні з ЦД 2 типу відрізняються діагностично-лікувальними

підходами і потребують більш детального обґрунтування. Висвітлено доцільність використання адеметіоніну, питних мінеральних вод та акупресури в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП в поєднанні з ЦД.

У 2 розділі описані методи і об'єкт дослідження. Дослідження ґрунтуються на клінічних спостереженнях і обстеженні 137 пацієнтів із ХП та супутнім ЦД2 та без нього, що забезпечує достовірність отриманих результатів та водночас вказує на правильні методичні підходи при виконанні дослідження. Основну групу склали 112 хворих на ХП у фазі стійкої або нестійкої ремісії у поєднанні із ЦД2 у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Для оцінки впливу коморбідності ЦД2 типу на клінічний стан пацієнтів з ХП в дослідження включили групу порівняння, яку склали 25 хворих на ХП у фазі стійкої ремісії. Групи дослідження були співставними між собою за віком, статтю, тривалістю і комплексом лікування основного захворювання на попередніх етапах. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Групи обстежених пацієнтів сформовані методично правильно, отримані результати опрацьовані сучасними методами статистики з використанням регресійного аналізу. В даному розділі здобувачка досить ґрунтовно описує методики, що використовувалися в дослідженні.

Результати власних досліджень викладено в 3-ох розділах. В розділі 3 «Клініко-патогенетичні особливості хронічного панкреатиту у коморбідності з цукровим діабетом 2 типу», який складається з 3 підрозділів, здобувачка аналізує патогенетичні особливості коморбідності ХП із супутнім ЦД2 типу та наводить порівняльний аналіз параметрів якості життя пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД2 за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36.

В розділі 4 здобувачка наводить клініко-патогенетичне обґрунтування включення адеметіоніну до комплексного лікування ХП при коморбідності з ЦД 2 типу, а в розділі 5 наводить клініко-патогенетичне обґрунтування включення курсу східницьких питних мінеральних вод і акупресури до комплексної терапії ХП у поєднанні з ЦД 2 типу. За результатами проведених досліджень здобувачка робить

висновок про доцільність та високу клінічну ефективність запропонованих додаткових методів лікування хворих на ХП в поєднанні з ЦД 2 типу (курсів адеметіоніну, питних мінеральних вод та акупресури). Результати лікування підтвержені позитивною динамікою клініко-лабораторних показників та шкалами оцінювальників якості життя GSRS і SF-36.

В цілому в розділах власних досліджень здобувачка детально і на високому методичному рівні представила результати досліджень. Використані методи математико-статистичного аналізу матеріалу адекватні, що дозволило здобувачці отримати об'єктивні і достовірні результати.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з матеріалів, наведених у дисертації, відповідають поставленим завданням. Більшість з них чітко сформульовані і викладені в логічній послідовності, є достатньо обґрунтованими, містять вагомі елементи новизни та мають науково-практичне значення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Матеріали дослідження проаналізовані адекватно, викладені цілісно, оформлені акуратно. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Однак є незначні недоліки, які не є принциповими і не впливають на позитивну оцінку дослідження.

Зауваження та недоліки дисертації:

1. У роботі наявні поодинокі невдалі формулювання, громіздкі фрази.
2. Трапляються деякі граматичні та стилістичні помилки, але вони не погіршують сприйняття роботи.

У плані наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. У висновках Ви вказуєте у відсотка досліджуваних Вами пацієнтів під впливом запропонованих програм лікування було досягнуто позитивної динаміки окремих досліджуваних показників та покращення якості життя, тому виникає запитання, а які інтегральні (цільові) показники ефективності лікування ХП і ЦД використовувались Вами у дослідженні?

2. Які особливості саме клінічного перебігу досліджуваної Вами коморбідної патології та який патогенетичний зв'язок встановлено щодо взаємообтяжуючого впливу між хронічним панкреатитом та цукровим діабетом?
3. Чому Ви обрали адеметіонін для лікування із коморбідністю ХП і ЦД 2 типу?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів»

Дисертаційна робота Сасик Г.М. «Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом з використанням медикаментозних засобів, східницьких мінеральних вод і рефлексотерапії», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою роботою, що виконана здобувачкою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення і вирішує актуальне завдання сучасної внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності лікування та реабілітації хворих на ХП в поєднанні з ЦД2 типу шляхом додаткового використання у протокольній терапії сублінгвальної форми адеметіоніну, східницьких питних мінеральних вод і акупресури. Основні наукові результати дисертації висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

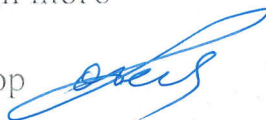
Дисертаційна робота Сасик Г.М. «Оптимізація комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом з використанням медикаментозних засобів, східницьких мінеральних вод і рефлексотерапії» за актуальністю обраної тематики, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п.10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами), вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її авторка Сасик Галина Михайлівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує

присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої
медицини

Буковинського державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Олександр ФЕДІВ

14 грудня 2021 року

Буковинський державний медичний університет
Підпис <i>проф. Федів О.І.</i>
Засвідчую: Учений секретар
Підпис <i>І.І. Вуриша</i>

