

ВІДГУК

офіційного опонента д-ра мед. наук, професорки, завідувачки кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України Пасієшвілі Л.М. 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 для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Дослідження коморбідних станів є одним з актуальних тем клінічної медицини, а саме вивчення особливостей коморбідного перебігу та оптимізації програми лікування і реабілітації хворих на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні з супутнім цукровим діабетом. Епідеміологічні показники патології підшлункової залози (ПЗ) продовжують погіршуватися: збільшилась поширеність захворювань ПЗ за останніх 5 років. Це зумовлено розповсюдженістю несприятливих факторів (куріння, зловживання алкоголем), труднощами ранньої діагностики, низькою ефективністю лікування, частим поєднанням з іншою вісцеральною патологією. Захворюваність на ХП в країнах Європи складає 4–8 випадків, а поширеність – 25 випадків на 100 тис. населення. Розповсюдженість ХП серед населення України, за деякими даними, складає 25-30 випадків на 100 тис. населення, за останні 30-40 років кількість хворих збільшилась вдвічі, сягнувши 880 тис. Встановлено, що у хворих на ХП майже у 40 % випадків виникає екзокринна недостатність органу, а в 50% - цукровий діабет (ЦД). Актуальність оцінки функціональної спроможності ПЗ при коморбідності ЦД 2 типу і ХП є беззаперечною.

В Україні відбувається зростання кількості хворих на ЦД, яка перевищує відмітку двох млн осіб, переважну більшість яких (90-95 %) становлять пацієнти з ЦД 2 типу, а враховуючи латентний ЦД і стан інсулінорезистентності, за

епідеміологічними даними, сягає рівня 5 млн. За оцінкою експертів ВООЗ, у світі прогнозується приріст числа хворих, що страждають на ЦД, до 300 млн людей. Вік пацієнтів із ЦД 2 типу невпинно зменшується: за даними Американської діабетичної асоціації, поширеність ЦД2 серед молодих людей зростала протягом минулих 20-ти років. Тому профілактика, вчасна діагностика та лікування цієї недуги посідає важливе місце у роботі лікарів різних фахів.

У дисертаційній роботі Сасик Г.М. подано науково-обґрунтовані результати дослідження особливостей коморбідного перебігу та оптимізації запропонованої програми лікування і реабілітації хворих на ХП у поєднанні з супутнім ЦД 2 типу.

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. У дисертації Сасик Галини Михайлівни викладені наукові положення, висновки та практичні рекомендації є достовірними та обґрунтованими, що забезпечується достатньою кількістю обстежених (137 хворих) та високим науково-методичним рівнем досліджень з використанням сучасних інформативних клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження і різнопланової статистичної обробки результатів. Застосування інформаційних методів дослідження і статистичного аналізу медичної інформації, достатня кількість обстежених пацієнтів свідчать про достовірність викладених у дисертації результатів та обґрунтованість висновків.

Методично та методологічно дисертаційна робота побудована правильно. 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. Таблиці та рисунки відображають цифровий матеріал і доповнюють дані, викладені в тексті.

Авторкою запропоновані практичні рекомендації, які дають змогу лікарям покращити діагностично-лікувальну роботу з хворими на ЦД 2 типу та ХП.

Дисертаційна робота Г.М. Сасик викладена українською мовою, налічує 246 сторінок (234 сторінок основного обсягу), є закінченим науковим дослідженням, 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 ЦД 2 типу.

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

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

Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях. За результатами обстеження хворих встановлено особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту у коморбідності із цукровим діабетом 2 типу. Уточнено та доповнено наукові дані щодо обтяжуючого впливу ЦД 2 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 ЦД 2 типу.

Вперше запропоновано та обгрунтовано доцільність застосування сублінгвального адеметіоніну до протокольного лікування ХП за коморбідності із ЦД 2 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 протоколною терапією ХП у хворих на ЦД2 типу веде до нормалізації трофологічних параметрів та показників психоемоційного реагування і якості життя 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, функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури, до зменшення активності запального процесу,

покращення функціонального стану печінки, оптимізації показників кінінового обміну і протеолізу, зниження ендотоксикозу й оксидативного стресу і посилення антиоксидантного захисту ферментних і неферментних систем.

Вперше доведено, що запропонована комплексна терапія із включенням акупресури та ПМВ призводить до покращення якості життя за опитувальниками GSRS та SF-36 за фізичною і психічною компонентами.

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. Впроваджено додатково до протокольного амбулаторного лікування сублінгвальний адеметіонін, включення курсу 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.

Обґрунтовано, розроблено та верифіковано методику включення до протокольної комплексної терапії пацієнтів із ХП і ЦД 2 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.

У пацієнтів з ХП у коморбідності з ЦД 2 типу при наявності виражених астено-невротичного, больового, алергічного синдромів і вегетативної дисфункції пацієнтам 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 ЦД 2 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, фабрикивання 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. Дисертаційне дослідження складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень із аналізом і узагальненням результатів, 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 МОН України.

У вступі викладено актуальність теми та висвітлено 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 роботи, її практичне значення, 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, проведено порівняння поглядів різних вчених на дану проблему та висвітлені основні положення, які потребують подальшої розробки. Огляд написаний літературною українською мовою, легко читається і сприймається. В огляді літератури висвітлено, 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 ЦД 2 типу 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 ЦД 2 типу у фазі стійкої або нестійкої ремісії. Для оцінки впливу коморбідності

ЦД 2 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.

Розділ 3 складається з 3 підрозділів, у ньому дисертантка аналізує патогенетичні особливості коморбідності ХП із супутнім ЦД 2 типу та наводить порівняльний аналіз параметрів якості життя пацієнтів з ХП в залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу за міжнародними опитувальниками GSRS і SF-36.

В розділі 4 дисертантка висвітлює клініко-патогенетичне обґрунтування включення адеметіоніну до комплексного лікування ХП при коморбідності з ЦД 2 типу.

В розділі 5 дисертантка надає 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 дисертантка робить висновок щодо доцільності та високої клінічної ефективності запропонованих додаткових методів лікування хворих на ХП в поєднанні з ЦД 2 типу (курсів адеметіоніну, питних мінеральних вод та акупресури). Результати лікування підтверджені позитивною динамікою клініко-лабораторних показників та шкалами опитувальників якості життя GSRS і SF-36.

У розділах досліджень детально і на високому методичному рівні представлені 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 вагомні елементи новизни та мають науково-практичне значення.

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

1. У роботі є поодинокі невдалі формулювання.
2. Наявні декілька граматичних та стилістичних помилок, які не погіршують якість роботи.

У плані наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Чому Ви надали перевагу призначенню саме сублінгвальної форми адеметіоніну перед традиційною парентеральною і таблетованою його формами?
2. Чим Ви поясните позитивний ефект питних мінеральних вод типу “Нафтуса” східницького родовища у лікуванні хворих?
3. Який механізм дії акупресури і чому Ви обрали саме цей метод для комплексного лікування?

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 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.

За актуальністю обраної тематики, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМ України від 6 березня 2019 року № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами) та 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:

завідувачка кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор



L.M. PASIESHVILI
Л.М. ПАСІЄШВІЛІ

15.12.2021 р.