ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики сімейної медицини
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
Бабінець Лілії Степанівни
на дисертацію Лазарук Тетяни Юріївни на тему:
«Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду
ДФ 76.600.026 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 1099 від 13.10.2021 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 Медицина

Актуальність теми роботи. Станом на сьогодні доцільність поглибленого вивчення коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) як одних із найбільш поширених патологій у загальнолікарській практиці є незаперечною. А саме ця проблематика вирішується у дисертаційній роботі Т.Ю. Лазарук. Відомо, що частка хворих на ХП серед пацієнтів гастроентерологічного профілю складає 6,0-9,0 %. У розвинених країнах ХП став зустрічатись у все більш молодому віці: середній вік на момент встановлення діагнозу знизився із 50 до 39 років; на 30 % зросла доля жінок; ХП почали виявляти навіть у дітей та підлітків. Розповсюдженість ХП серед населення України, за деякими даними, складає 25-30 чоловік на 100 тис. населення, за останні 30-40 років кількість хворих збільшилась вдвічі, сягнувши кількісної відмітки 880 тис., а первинна інвалідизація досягла 15 %. Це пов'язано не тільки із покращенням способів діагностики, але і зі збільшенням вживання алкоголю та тютюнопаління, посиленням впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, зниженням якості харчування та загального рівня життя. Доведено, що ХП – це передраковий стан – 20-річний перебіг цієї патології підвищує ризик раку ПЗ в 5 разів.

За даними ВООЗ, щорічно від ХОЗЛ гине близько 3 млн людей, а до 2030 року воно може зайняти 4-е місце серед провідних причин смерті людини. Епідеміологічні дані свідчать про більшу розповсюдженість захворювання серед чоловіків: поширеність ХОЗЛ серед них складає 9,3 %, серед жінок – 7,3 %. У країнах, де зростає кількість жінок, що палять, ці розходження стираються. В переважній більшості випадків ХОЗЛ розвивається у осіб, старших 40 років, для нього характерне повільне наростання вираженості основного симптому – задишки, через що пацієнти звертаються за медичною допомогою, як правило, на пізніх стадіях захворювання, що обмежує ефективність лікування. Смертність від ХОЗЛ в Україні складає 86,3 на 100 тис. населення. В економічно розвинених країнах матеріальні витрати на лікування ХОЗЛ вже перевищують фінансування, яке виділяється для боротьби із бронхіальною астмою, 75 % витрат пов'язано із госпіталізацією при загострені ХОЗЛ.

Відмічено також підвищення рівня захворюваності на вказану коморбідність – ХП і ХОЗЛ, що пояснюється наявністю спільних механізмів розвитку обох захворювань, що повинно стати базисом для розробки тактики ведення таких пацієнтів. Саме ці питання і вирішує дисертантка у своєму дослідженні.

Дисертація Т.Ю. Лазарук може вважатися внеском до вивчення патогенезу ХП і ХОЗЛ, оскільки один лише фактор тютюнопаління має вагому у розвитку окисного та нітрозитивного стресу, що супроводжується утворенням вільних радикалів, активних форм кисню, оксиду азоту, а це блокує обмін речовин в ацинарних клітинах ПЗ, викликає посилення окиснення ліпідів і білків клітинних мембран, сприяючи формуванню ендотеліальної дисфункції. Крім того, на розвиток окисного стресу впливає вік – чим старший вік, тим більш виражені окисні процеси, які необхідно контролювати, у тому числі при поєднанні ХП із ХОЗЛ. Респіраторна система піддається впливу промислових полютантів, які також є оксидантами. Персистуванню вільнорадикального процесу сприяє гіповітаміноз, гіпоксія, ендогенна інтоксикація, дисбіоз,

радіонукліди, лікарські засоби, запальні процеси (гострі й хронічні) у бронхолегеневому апараті.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених проблемі ХП, асоційованого з ХОЗЛ, до сьогодні залишаються невирішені питання особливостей вітамінодефіциту D у розвитку даної коморбідності. Це також забезпечує елемент інноваційності даної роботи.

Цікавим також є диференційований підхід автора до розробки комплексного лікування поєднаного перебігу ХП і ХОЗЛ з огляду на встановлену закономірність поліморфізму BsmI гена рецептора до вітаміну D (VDR). Це вважаємо вагомим внеском до встановлення нових даних щодо як патогенезу даної коморбідності, так і до лікувальної практики. Це дало можливість запропонувати лікарям різних фахів обґрунтовану модель комплексного лікування, що має профілактичну спрямованість на корекцію мінерально-кісткового статусу пацієнтів з ХП у поєднанні з ХОЗЛ.

Все наведене вище дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Лазарук Тетяни Юріївни «Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування» є актуальною, інноваційною і практично значимою.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Т.Ю. Лазарук є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України за темою: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» номер державної реєстрації НДР 0117U002353, в якій дисертантка була співвиконавцем і нею особисто виконано фрагмент цієї НДР.

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертаційному дослідженні, забезпечується

репрезентативним обсягом обстеження (105 пацієнтів, з них 41 пацієнт із ХП і 64 - із коморбідністю ХП і ХОЗЛ), а також наявністю контрольної групи 20 практично здорових осіб, співставимих за віком, статтю і соціальним статусом. Завдяки цьому було отримано об'єктивну динаміку досліджуваних параметрів, що довело ефективність запропонованого способу корекції та доцільність його використання.

Використані методи дослідження є раціональними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень, що забезпечило отримання вірогідних результатів і обгрунтованих висновків. Аналіз отриманих дисертантом фактів грунтується на ретельному статистичному опрацюванні даних. Статистичні методи, які дисертант використала у дослідженні, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Т.Ю. Лазарук, що викладена українською мовою, налічує 183 сторінки машинописного тексту, являє собою закінчене наукове дослідження, в якому визначено взаємозв'язок клініко-лабораторних показників і розроблено та науково обгрунтовано диференційовану схему комплексного лікування із урахуванням поліморфізму BsmI гена рецептора до вітаміну D (VDR), що підвищує ефективність терапії пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХОЗЛ.

Основі 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 впровадженні у педагогічний та 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 обгрунтовані та описані.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Порівнюючи результати дисертаційного дослідження та відомі факти з літературних джерел, можна дійти висновку про очевидну новизну роботи, яка ґрунтується на отриманих даних про те, що коморбідність ХП та ХОЗЛ характеризується вищою частотою та інтенсивністю суб'єктивних синдромів ХП, порівняно з ізольованим перебігом ХП, а також вираженою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

Автором була доповнена патогенетична концепція взаємообтяження ХП та ХОЗЛ, а саме порушення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, роль системного запалення при даній коморбідності, з урахуванням поліморфізму гена VDR. Доповнено відомі та описано нові дані у вивченні показників зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, біоімпедансометрії та мінерального обміну у хворих на ХП та ХОЗЛ залежно від поліморфізму BsmI гена рецептора до вітаміну D (VDR). Доповнено знання про зміни функціонального стану ендотелію та морфо-функціональних властивостей еритроцитів у прогресуванні ХП на тлі ХОЗЛ з урахуванням дослідження поліморфізму гена рецептора до вітаміну D.

Обґрунтована доцільність та доведена ефективність комплексного лікування ХП, поєднаного з ХОЗЛ залежно від поліморфізму вказаного гена. Дисертантом встановлено, що під впливом комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит на фоні хронічного обструктивного захворювання легень з використанням холекальциферолу спостерігали зменшення проявів диспепсичного синдрому (GSRS), покращання показників якості життя, особливо психічного компоненту (MOS SF-36). Внаслідок підібраної лікувальної тактики виявлено статистично значущу різницю показника сироваткового вітаміну D, іонізованого кальцію та фосфору в основній групі обстежених ($p<0,05$).

Теоретичне значення отриманих результатів.

Чисельні дослідження з використанням сучасних методик, проведені дисертанткою, та отримані результати дозволили суттєво поглибити розуміння патогенезу ХП за його поєднання з ХОЗЛ та виникнення вітамінодефіциту D з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

Практичне значення одержаних результатів.

Робота клінічно орієнтована. Практичне значення дисертаційного дослідження полягає у розробці та впровадження в практику рекомендацій щодо ведення пацієнтів з коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ на фоні діагностованого дефіциту вітаміну D. Вперше з метою підвищення ефективності лікування хворих з хронічним панкреатитом на тлі хронічного обструктивного захворювання легень рекомендовано проводити визначення рівня вітаміну D в крові з подальшим генотипуванням поліморфного варіанта BsmI гена VDR за умови виявлення дефіциту контрольованого показника.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків та рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 2 статті у науковому фаховому виданні України; 2 статей у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; 1 стаття у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 10 тез наукових доповідей.

Основні результати та положення дисертації було представлено на 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (Poland, Lublin, 2020); 2-ій Міжнародній студентській науковій конференції «International Medical Students Conference in Poltava (IMEDSCOP) 2021» (Полтава, 2021); II-nd International Scientific and Practical Conference «The combination of theory and Practice, Experience and Perspectives» (Netherlands, Amsterdam, 2021); 90-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2021); I-st International scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods» (USA, BOSTON, 2021); Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz «Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster» (Republik Österreich, Wien, 2021); 102-ій підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2021); Буковинському міжнародному медико-

фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, BIMCO (Чернівці, 2021); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2021); XVIII Міжнародній науково-практичній конференції «Perspective directions for the development of science and practice» (Греція, Афіни, 2021).

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 загальновживаними 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, фабрикування 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. Робота викладена на 183 сторінках комп'ютерного машинопису і складається з анотацій, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 32 таблиці та 22 рисунки. Список цитованої літератури включає 198 джерела (з них 139 латиницею).

Структура дисертації Лазарук Тетяни Юріївни відповідає існуючим вимогам МОН України. Анотація написана згідно вимог, містить інформацію про основні положення дисертаційної роботи.

Мета та завдання сформульовані чітко, грамотно. Загалом, усі розділи дисертації за своєю суттю, об'ємом, науково-методичним спрямуванням, описом отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями висвітлюють повноцінну дисертаційну роботу. В кінці кожного розділу присутнє коротке резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал, а також вказані публікації отриманих результатів розділу.

У вступі Лазарук Т.Ю. переконливо наводить аргументи щодо актуальності обраної теми дослідження, чітко визначає його об'єкт, предмет та мету, формулює завдання. Дана характеристика методам дослідження, розкрито наукову новизну результатів дослідження, їх практичне значення, викладено дані щодо апробації та впровадження результатів дисертаційної роботи.

У першому розділі «Особливості поєднаного перебігу хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Клініко-патогенетичні аспекти порушення обміну вітаміну D при коморбідній патології (огляд літератури)» відображено сучасні уявлення щодо особливостей перебігу та прогнозу ХП, зокрема за його коморбідності із ХОЗЛ, роль вітаміну D у розвитку різних патологічних станів, існуючі та перспективні підходи до діагностики та лікування зазначеної поєднаної патології та вітамінодефіциту, як ускладнення вказаної коморбідності. Розділ написаний лаконічно і засвідчує, що здобувачкою глибоко та методично проаналізовано класичні та новітні роботи із предмету дослідження, проведено порівняння поглядів різних вчених на дану проблему, зроблені узагальнення, які потребують подальшої розробки. В цьому розділі автором вміло вказано невирішені проблеми досліджуваної патології. Проведене дисертантом дослідження даних сучасної наукової літератури вказує на розуміння складності досліджуваної проблеми як із теоретичної, так із практичної сторони.

Розділ 2 «Клінічна характеристика хворих та методи дослідження» описує методики, які було використано при виконанні роботи. Застосування широкого набору сучасних методів під час проведення дослідження є достатнім для вирішення поставлених задач. У розділі 2 представлений дизайн дослідження, наведені контингенти обстежених, надана загальна характеристика хворих. Здобувачем чітко приведено критерії верифікації діагнозу, згідно діючих нормативних державних документів. Автором ретельно висвітлений дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами та підгрупами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертації. Звертає на себе увагу комплексний підхід до обстеження хворих, а

також методологічно коректний план статистичної обробки та аналізу отриманого матеріалу, що дозволило отримати статистично значущі дані.

Розділ 3 «Якість життя хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень» містить результати дослідження щодо взаємообтяжувального перебігу ХП і ХОЗЛ, а також їхнього впливу на фізичне здоров'я і психосоціальне благополуччя. Це підтверджено результатами опитування хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ щодо змін фізичної та психічної складової опитувальника MOS SF-36. Виявлено, що зміни фізичного стану здоров'я мають прямопропорційний зв'язок із психоемоційним станом респондента.

Розділ 4 «Вміст вітаміну D, паратиреоїдного гормону, кальцієво-фосфорний обмін та показники біоімпедансометрії у хворих на хронічний панкреатит поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням поліморфізму гена VDR» присвячений результатам лабораторних досліджень. Авторка наводить та аналізує виявлені зміни у метаболічних показниках та відсоткового складу тіла залежно від визначеного генотипу. У пацієнтів з патологічним алелем А гена VDR, відповідно з порушенням всмоктування вітаміну D та вираженим його дефіцитом, спостерігається вірогідна міжгрупова різниця та у порівнянні з групою ПЗО у відсотковому співвідношенні жирової маси ($p<0,05$). При порівнянні отриманих результатів щодо рівня іонізованого кальцію в сироватці крові виявлено, що показники генотипів G/G та A/A були статистично достовірними ($p<0,05$).

Розділ 5 «Показники оксидативного стресу, протиоксидантного захисту, протеолітичної активності крові, функціонування ендотелію, фібринолітичного потенціалу, морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень» аналізує вираженість оксидативного та нітрозитивного стресів, показників активності протеолізу, фібринолізу та загальної антиоксидантної активності плазми крові та їхньої ролі у спільних механізмах розвитку ХП і ХОЗЛ з вираженим дефіцитом вітаміну D.

Заключний розділ дисертації «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень під впливом лікування» містить остаточний аналіз отриманих результатів і представляє синтез патогенетичних та діагностичних ланок, що сюжетно поєднує елементи клініко-функціонального, молекулярно-генетичного, імунного та біохімічного факторів становлення і розвитку вітамінодефіциту D при ХП та супутньому ХОЗЛ. Розділ написаний вдало, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу. Дисертантка детально аналізує отримані результати та співставляє їх з даними різних літературних джерел, висловлюючи свою думку з даних питань.

Висновки та практичні рекомендації грунтуються на отриманих результатах проведеного дослідження, логічно випливають із змісту роботи, є об'єктивними відповідають поставленим завданням, містять наукову новизну і є логічним завершенням роботи.

Список використаних джерел оформлений згідно із існуючими вимогами. Містить достатню кількість сучасних вітчизняних і закордонних джерел.

Загалом, дисертація написана зрозумілою, літературною українською мовою, містить хороший науковий виклад текстового та ілюстративного матеріалу, усі необхідні розділи та є завершеною науковою працею. Робота справляє гарне враження: актуальна, адекватно поставлена мета та завдання, вдало підібрані методики дослідження, змістовний виклад результатів досліджень, вагома новизна роботи.

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 оцінку дослідження.

Зауваження та недоліки дисертації:

1. У главах, присвячених оригінальним дослідженням дисертантки, зустрічаються фрагменти матеріалів, які було б більш доцільно використати у розділах огляду літератури та матеріалів і методів дослідження.
2. У списку літературних джерел переважають іноземні (139 із 198) при наявності достатньої кількості сучасних наукових вітчизняних джерел за даною тематикою.
3. Трапляються деякі граматичні та стилістичні помилки, але вони не погіршують сприйняття роботи.

У плані наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Який саме препарат холекальциферолу застосовували і чому зробили такий вибір? Чи зареєстрований він в Україні (№ реєстрації)?
2. Яким, на Вашу думку, є механізм впливу препарату холекальциферолу на абдомінальний больовий і диспепсичний синдроми?
3. Що, на Вашу думку, більше впливало на вміст вітаміну D у сироватці крові Ваших пацієнтів – хронічний панкреатит чи хронічне обструктивне захворювання легень?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Розглянувши дисертаційну роботу Лазарук Тетяни Юріївни «Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 - внутрішні хвороби) та наукові публікації, в яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота має актуальне значення для сучасної внутрішньої медицини.

У роботі наведено нове вирішення важливого науково-практичного завдання оптимізації ведення пацієнтів із ХП та ХОЗЛ з діагностованим дефіцитом вітаміну D на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей зазначеної поєднаної патології з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR та застосування холекальциферолу в складі комплексного лікування.

Дисертація є завершеним актуальним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати, що містять нові уявлення про механізми розвитку вітамінодефіциту при коморбідній патології. У роботі відсутні ознаки порушень академічної доброчесності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових положень, висновків, рекомендацій, новизною та значущістю для науки і практики, повнотою викладення в опублікованих працях отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку проведення екеперименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р. щодо дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 - внутрішні хвороби), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри первинної
медико-санітарної допомоги та загальної практики-
сімейної медицини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України **Л.С. Бабінець**

Особистий підпис _____ завіряю
Заступник директора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету