

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри внутрішніх хвороб  
медичного факультету №2**

**ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОЗ України  
Товт-Коршинської Маріанни Іванівни**

**на дисертацію Лазарук Тетяни Юрївни 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.** Хронічний панкреатит (ХП) вважається поліетіологічним хронічним запальним захворюванням, основними причинами якого залишаються токсико-метаболічні, аутоімунні, генетичні процеси. Епідеміологічні дослідження вказують, що поширеність ХП серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,7%. У Європі цей показник дорівнює 25–26,4 випадки на 100 тис. населення. Згідно повідомлень центру медичної статистики МОЗ України за останні десять років захворюваність на ХП зросла на 74%. У клінічній практиці часто зустрічається поєднання ХП із захворювання інших органів та систем, зокрема з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Вважається, що таким етіопатогенетичним факторам як нікотин та хронічне системне запалення належить головна роль у коморбідності даних захворювань. Також важливе значення мають окисний стрес, гемостазіологічні порушення у взаємодії із цитокіновою ланкою імунної відповіді та реакцією гострофазових білків, що спричиняють розвиток ангіогенезу та фіброзу. При цьому відбувається ремоделювання структури сполучної тканини, судин, забезпечуючи недостатність як зовнішньосекреторної, так і внутрішньосекреторної функції підшлункової залози. Отже, патогенез

сумісного перебігу ХП і ХОЗЛ є багатокомпонентним і потребує подальшого вивчення та доповнення.

Останнім часом у науковій літературі з'явилося багато рандомізованих досліджень, системних оглядів та мета аналізів, що підтверджують участь та невід'ємну роль вітаміну D у попередженні та профілактиці виникнення гострих інфекційних захворювань дихальної системи та розвитку вітамінодефіциту при хронічних запальних захворюваннях підшлункової залози, що супроводжуються ознаками мальнутриції. Тому актуальним є вдосконалення алгоритму діагностики та лікування ХП, поєднаного з ХОЗЛ, з урахуванням результатів дослідження поліморфізму гена рецептора вітаміну D.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи 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.

**Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження.** Вірогідність наукових положень дисертації підтверджена аргументованим методичним підходом при плануванні програми обстежень та детальним аналізом результатів дослідження, яке проведено на основі обстеження 105 пацієнтів (41 хворий на ХП та 64 пацієнти з коморбідною патологією (ХП та ХОЗЛ) та 20 практично здорових осіб.

Наукові положення, сформовані в дисертації, є достовірними, оскільки базуються на достатньому фактичному матеріалі. Методи дослідження, застосовані автором, статистична обробка отриманих даних цілком відповідають меті та завданням дослідження. Це дозволило отримати взаємодоповнюючі факти і дати їм оцінку. Висновки дисертаційної роботи



відображають суть виконання поставлених завдань і досягнень основної мети дослідження.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у вивченні показників зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози, біоімпедансометрії та мінерального обміну у хворих на ХП та ХОЗЛ залежно від поліморфізму BsmI гена рецептора до вітаміну D (VDR). З'ясовано роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеїназо-інгібіторної системи крові, роль системного запалення при ХП поєднаному з ХОЗЛ, з урахуванням поліморфізму гена 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.

Висвітлена ефективність комплексного лікування ХП, поєднаного з ХОЗЛ залежно від поліморфізму вказаного гена. Дисертантом встановлено, що застосування комплексної терапії ХП з ХОЗЛ з включенням холекальциферолу дозволяє знизити інтенсивність абдомінального болю, диспепсичного синдрому та усунути прямі та опосередковані ознаки вітамінодефіциту.

**Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з яких 2 статті у науковому фаховому виданні України; 2 статті 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.

У вказаних вище публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації були оприлюднені й обговорені на достатній кількості наукових форумів.

**Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження результатів досліджень.**

Отримані в роботі результати дозволяють розкрити клінічно-патогенетичні особливості ХП на тлі ХОЗЛ, обґрунтувати нові способи

діагностики ускладнень коморбідної патології та оптимізувати тактику лікування.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування вітамінодефіциту D при ХП, поєднаному з ХОЗЛ, що полягає в додатковому застосуванні холекальциферолу у індивідуально підібраній дозі залежно від генотипу пацієнта впродовж трьох місяців. Для персоніфікованого призначення холекальциферолу хворим на ХП з ХОЗЛ рекомендовано визначати поліморфізм BsmI гена VDR, оскільки залежно від визначеного генотипу залежить призначена доза та підбір підтримуючої терапевтичної дози.

Результати роботи у достатній мірі впроваджені у лікувальний та навчальний процеси.

**Оцінка структури дисертації.** Дисертація складається з анотацій, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

У вступі переконливо викладена актуальність дослідження, визначено його об'єкт, предмет та мету, сформульовано завдання, охарактеризовано методи, розкрито наукову новизну результатів дослідження, їх практичне значення, викладено дані щодо апробації 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)» наведено результати аналітичного огляду наукової літератури, детально висвітлені сучасні уявлення про роль різноманітних чинників у розвитку ХП та ХОЗЛ, роль вітаміну D у розвитку різних патологічних станів, існуючі та перспективні підходи до діагностики та лікування зазначеної поєднаної патології та вітамінодефіциту.

У другому розділі «Клінічна характеристика хворих та методи дослідження» представлено дизайн дослідження. В розділі представлено інформаційну базу та обсяги дослідження кожного етапу, детально описано методологію та методи. Представлена методологія та обсяги дослідження



забезпечують отримання достовірних та репрезентативних результатів. Всі методи логічно пов'язані та взаємодоповнюють один одного. Також у розділі висвітлено забезпечення вимог біоетики та використання статистичних методів дослідження.

У третьому розділі «Якість життя хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень» описано визначення ролі зв'язку індивідуальних особливостей хворих з одночасним перебігом ХП та ХОЗЛ за даними опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36). Для оцінки симптомів з боку шлунково-кишкового тракту та аналізу їх впливу на життєдіяльність пацієнта використовували опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Встановлено, що супутня патологія, а саме ХОЗЛ, у пацієнтів з ХП здійснює відчутний вплив на якість життя, що має своє відображення при аналізі показників, як фізичного здоров'я, так і психосоціального благополуччя.

У четвертому розділі «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» висвітлений один із основних етапів дослідження. Тут представлено показники кальцієво-фосфорного обміну, паратиреоїдного гормону та вітаміну D, результати біоімпедансометрії і встановлено, що поєднаний перебіг вказаних захворювань спричиняє кількісні та якісні зміни фракцій кальцію та підвищення паратиреоїдного гормону на 27% на фоні дефіциту вітаміну D.

У п'ятому розділі «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» показано, що за поєднаного перебігу ХП та ХОЗЛ, порівняно з групою хворих з ХП, спостерігався вищий рівень С-реактивного білка у сироватці крові, ET-1, протеолітичної активності плазми крові, на фоні

низького рівня нітритів/нітратів, глутатіону, малонового альдегіду та фібринолітичного потенціалу сироватки крові.

У шостому розділі «Динаміка клінічних, лабораторних та інструментальних даних у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень під впливом лікування» дисертантка узагальнює результати проведеного дослідження, критично оцінює існуючі відомості літератури та підкреслює власні нові результати виконаного наукового дослідження.

У шести висновках дисертаційної роботи Лазарук Тетяни Юріївни здійснено послідовний, логічний і чіткий виклад отриманих результатів дослідження, які відповідають меті та конкретним завданням, поставленим і сформульованим у вступі.

Практичні рекомендації розроблено, апробовано, впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України. Чіткість їх формулювання та простота використання дозволяє пропонувати їх для подальшого впровадження у практику охорони здоров'я. Дисертація написана доступно та читається із зацікавленістю. Табличні дані підтвержені статистичною обробкою із зазначенням вірогідності відмінностей. Список цитованої літератури включає 198 джерела (з них 139 латиницею).

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.** Робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведений моніторинг відомих фундаментальних та періодичних наукових видань з досліджуваної теми, систематизовано інформаційно-патентний пошук. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження. Самостійно здійснено узагальнення результатів, проведений аналіз і статистична обробка отриманих даних, підготовлено публікації до друку. Авторкою проведено клінічні дослідження, здійснено лікування та спостереження пацієнтів, проведено оцінку ефективності розроблених заходів.

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації комісією Буковинського державного



медичного університету проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Лазарук Т.Ю. на тему "Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування". Перевірка засвідчила оригінальність текстових даних у роботі (97%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічного плагіату, самоплагіату та фальсифікацій.

**Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні помилки (зокрема, інколи використовуються складні граматичні конструкції), що не впливає на значущість роботи. Загалом робота справляє гарне враження: адекватно поставлені мета та завдання, вдало підібрані методики дослідження, змістовно викладено результати дослідження, вагома новизна роботи, що є свідченням зрілості автора як молодого науковця.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Яке базове лікування Ви призначали хворим на ХП та ХП+ХОЗЛ? З яких міркувань/рекомендацій Ви виходили при призначенні доз вітаміну D хворим на ХП та ХП+ХОЗЛ?
2. Які поради щодо харчування давали Вашим пацієнтам та якими нормативними документами керувалися?
3. Чому у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D та коморбідною патологією спостерігалися достовірно нижчі показники жирової маси?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.** На підставі вище зазначеного вважаю, що дисертаційна робота Лазарук Тетяни Юріївни на тему "Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування" виконана самостійно і є завершеною кваліфікаційною науковою працею, що містить теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання в галузі медичних наук, яке полягає в оптимізації діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на

хронічний панкреатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень з діагностованим дефіцитом вітаміну D на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології. Робота має безперечну наукову новизну та практичне значення.

За актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертаційна робота Лазарук Тетяни Юріївни на тему "Хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень: особливості коморбідності та лікування" відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р., а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.02 - внутрішні хвороби).

Офіційний опонент –

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри внутрішніх хвороб  
медичного факультету №2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

МОЗ України

М.І. Товт-Коршинська

Підпис	
Товт - Коршинська	засвідчую
Начальник юридичного відділу ДВНЗ «УжНУ»	
к. ю. н., доц.	 Тимчак В. В.