

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Міщука Василя Григоровича на дисертацію Білоокої Юлії Вячеславівни на тему «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.036, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету № 33/Д від 13.05.2022 на підставі рішення Вченої ради БДМУ №9 від 28 квітня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Ступінь актуальності обраної теми

Актуальність даного дисертаційного дослідження зумовлена декількома причинами, серед яких значна поширеність ожиріння, яке реєструється за даними World Health Organization у понад 600 млн. населення. Якщо не займатися профілактикою і лікуванням ожиріння, то його частота, за результатами досліджень польських вчених, лише у східноєвропейських країнах у 2030 році зросте до 37,0% у чоловіків та до 31,4% - у жінок. В Україні, за результатами досліджень Е.Ю. Мітченко і співавторів, нормальну масу тіла мали лише 22,3% населення великого міста, а ожиріння I ступеня було діагностовано у 22,8%, II – у 7,6% та III – у 1,03% обстежених.

Актуальним дане дослідження є й тому, що за останні роки усе частіше визначається зв'язок між ожирінням і патологією шлунково-кишкового тракту. За результатами пошук у MEDLINE та EMBASE щодо поєднання ожиріння та синдрому подразненої кишки, виявлено, що поширеність такої коморбідної патології коливається від 24,8 до 42,0% в цілому, а у дорослих вона сягає від 11,6 до 24,0%, залежно від досліджуваної популяції. Також вираженість закріпів, на думку М.Бичкова і співавторів, зростає при збільшенні маси тіла та частіше має місце при поєднанні даної патології у жінок. Також ожиріння

пов'язане з порушеннями у психоемоційній сфері, такими як тривога і депресія, що нерідко виступають патогенетичними ланками розвитку синдрому подразненої кишки (СПК). За даними ж досліджень норвезьких авторів частота поєднання ожиріння і СПК з закрепами коливається від 8 до 27,0%, а більш висока асоціація такої коморбідності пов'язана з дієтичними відмінностями, зміною абсорбції та обміну жирів.

Актуальність дослідження зумовлена і тим, що на думку деяких дослідників, СПК може бути складним генетичним розладом. Зокрема, вважається, що певний генотип має вплив на рухливість кишечника, постійний біль, настрій, запалення. На даний момент добре вивченим є роль генів, пов'язаних з серотонінергічними механізмами, але вимагають аналізу гени, пов'язані з імунними реакціями, взаємодія з бактеріальною флорою, особливо у відповідь на експресію прозапальних цитокінів. Також мутації в гені рецептора серотоніну можуть сприяти підвищенню чутливості до стресу у пацієнтів на СПК. Тому комплексна оцінка генетичної схильності до СПК, аналіз генів, пов'язаних з вродженою імунною реакцією, експресія прозапальних генів, вимагають подальшого вивчення.

Незважаючи на значну поширеність СПК, що варіює від 9 до 48% та становить в середньому, близько, 20,0%, ряд питань патогенезу цієї недуги вимагають подальшого вивчення. Зокрема, актуальним є встановлення ролі оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції та ендогенної інтоксикації за поєданого перебігу СПК і ожиріння і їх взаємозв'язку з поліморфізмом гену CD-14 (C – 159T).

Актуальним є обґрунтування раціональної тактики та схем лікування даної поєданої патології, особливо протизапальних середників та пробіотиків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами і оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій

Про актуальність дисертаційної роботи Ю.В.Білоокої свідчить і той факт, що вона виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри внутрішньої

медицини Буковинського державного медичного університету на тему «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування (№ державної реєстрації 0117U002353), а дисертантка є співвиконавцем її фрагменту. За результатами дисертаційного дослідження Білоокої Ю.В. опубліковано 14 наукових робіт, серед яких 7 статей, які відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44; серед них 5 статей (1-одноосібна)- у фахових виданнях України; 1 стаття- в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття – в іноземному періодичному виданні. За темою дисертації також опубліковано 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу у опублікованих працях.

Ціла низка результатів і висновків, які з них слідує були отримані вперше і мають високий ступінь наукової новизни. Вперше встановлені додаткові характеристики клінічних особливостей СПК з діареєю на тлі ожиріння, що проявляються більш вираженим та тривалішим абдомінальним болем, відчуттям неповного звільнення кишечника, більш вираженим метеоризмом та нижчою якістю життя. Важливими є отримані дані, що у хворих на СПК з діареєю, поєднаному з ожирінням має місце системний запальний процес, що проявляється високим рівнем С-реактивного протеїну, фібриногену, прозапальних цитокінів, дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем крові. Результати дисертаційного дослідження Білоокої Ю.В. повністю опубліковані в реферованих журналах і матеріалах фахових наукових конференцій.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації та достовірність отриманих результатів, повнота викладу у опублікованих працях

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, відрізняються науковою новизною, теоретичною і практичною значимістю, оскільки базуються на результатах всебічного обстеження 145 пацієнтів, з яких у 97 діагностовано СПК, 10 хворих на ожиріння без супутньої патології та 21 практично здорових. Діагноз СПК виставлявся на основі Римських критеріїв IV та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації по веденню хворих на цей синдром. Тому діагноз захворювання не викликає ніяких сумнівів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації також ґрунтуються на використанні в роботі сучасних високоінформативних методів дослідження, як біоімпедансометрія, бактеріологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, імуноферментні з визначенням фактору некрозу пухлин -альфа, трансформуючої фактора росту, інтерлейкіну-10, 8-ізопростану, лептину, резистину та апонедиктину. В дослідженні глибоко вивчений функціональний стан ендотелію за загальним рівнем оксиду азоту, ендотеліну-1, кількістю злущених ендотеліоцитів, молекул міжклітинної взаємодії; стан оксидантного стресу, ендогенної інтоксикації та функцію нирок. Висновки і практичні рекомендації ґрунтуються на бальній оцінці ступеня важкості СПК, та вираженості його симптомів, згідно опитувальників IBS-SSI, GSRS, якості життя та всебічній статистичній обробці отриманих результатів дослідження за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 SPSS 16,0, Statistica 10 StatsoftInc Microsoft Excel 2010, з обчисленням критеріїв Ст'юдента, F-критерію Фішера, непараметричних критеріїв Манна-Уїтні. Про асоціацію алелей та/чи генотипів з схильністю до захворювання судили за величиною відношення шансів. Новизну отриманих даних підтверджує аналіз і порівняння їх з даними 331 наукових праць, з яких 158 – кирилицею та 173 – латиницею

Наукова новизна дослідження в тому, що дисертанткою вперше встановлено нові механізми розвитку і персистування синдрому подразненого кишечника на тлі ожиріння, серед яких системне запалення з високим рівнем окремих прозапальних цитокінів (ФНПа та ОФВ1), С- реактивного протеїну, фібриногену та зниженням протизапальних (ІЛ-10); дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові. Розвитку СПК з діареєю на фоні ожиріння також сприяє дисбаланс аділокінів, що проявляється високим рівнем лептину та резистину при низькому – адипонектину в сироватці крові; ендотеліальна дисфункція з високим вмістом ендотеліну – 1, загального NO і молекул міжклітинної адгезії та підвищеним лущенням ендотеліоцитів. Тривала персистуюча діарея проявляється гальмуванням фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Вперше встановлено, що носіння поліморфного варіанту СД 14 (С – 159Т) сприяє розвитку СПК у хворих з ожирінням за рахунок вищого вмісту прозапальних цитокінів та інших маркерів цього процесу та особливо місцевого запалення (підвищення кальпротектину) та ендогенної інтоксикації

Доповнено дані літератури про важчий перебіг СПК з діареєю на тлі ожиріння, що характеризуються приєднанням абдомінального болю, більш вираженим метеоризмом та нижчою якістю життя.

Встановлено додаткові плейотропні ефекти пробіотика - альфлорекс у хворих на СПК на тлі ожиріння, що проявляються зниженням рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, ознак інтоксикаційного синдрому, зменшення продуктів перекисного окиснення ліпідів і покращенням функціонального стану нирок.

Курсове призначення пробіотика альфлорекс в комбінації з месалазином сприяє зниженню рівня С-реактивного білка а в просвіті кишки - кальпротектину.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у встановленні генотипу поліморфного варіанта CD 14 (С-159Т) гена, як прогностичного маркера розвитку СПК з діареєю у поєднанні з ожирінням.

Вперше науково обґрунтована і розроблена схема призначення препарату альфлорекс у поєднанні з месалазином в залежності від варіанту СПК (з перевагою діареї чи закрепу)

Про практичну значимість дисертаційного дослідження свідчить і той факт, що його результати впроваджені в медичну практику цілого ряду лікувально-профілактичних закладів України, як ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КНП «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «БЦРЛ» Слобідсько-Кульчієвецької сільської ради Кам'янець-Подільського району Хмельницької області, що підтверджено відповідними актами.

Основні наукові положення і практичні рекомендації також використовуються у педагогічному процесі терапевтичних кафедр Буковинського державного медичного університету.

Оцінка структури та змісту дисертації, її завершеності та зауваження щодо її оформлення

Дисертація Ю.В.Білоокої викладена на 201 сторінці друкованого тексту, а її основний текст займає 143 сторінки. Вона складається з анотації, вступу, аналізу сучасної літератури з досліджуваної проблеми, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку проаналізованих джерел, додатку. Робота добре ілюстрована 15 таблицями і 55 рисунками.

Анотація оформлена згідно до вимог, подана українською та англійською мовами, в стислому виді вказує на актуальність проблеми, отримані автором нові наукові положення і висновки, наукову новизну та практичну значимість і перелік опублікованих дисертанткою праць за темою дисертації.

Вступ містить матеріали, які обґрунтовують актуальність теми дослідження, мету і завдання. Об'єкт, предмет та основні методи дослідження викладені автором чітко, лаконічно, послідовно. Приведено наукову новизну,

практичну значимість роботи, її зв'язок з державними науковими програмами. Вказано особистий висновок здобувача та відомості про апробацію результатів дослідження. В цілому вступ займає 8 сторінок та містить усі необхідні пункти. В кінці вступу, на основі сучасний міжнародних джерел аналізу, робиться висновок про необхідність удосконалення тактики лікування СПК, особливо при його розвитку на тлі інших захворювань.

Огляд літератури займає 32 сторінки, включає 5 підрозділів. В першому з них проаналізовані дані літератури про поширеність СПК, що залежить від країни дослідження, оцінки діагностичних критеріїв, становлячи в середньому 20% від усієї популяції. Пік захворюваності припадає на молодий працездатний вік, дещо частіше діагностується у жінок. З іншого боку в світі спостерігається зростання кількості людей з надмірною масою тіла і ожирінням та його коморбідність з іншими захворюваннями, особливо функціональними розладами шлунково-кишкового тракту. В наступному підрозділі проаналізовані патогенетичні взаємозв'язки між ожирінням і СПК. Серед них зловживання ферментуючими вуглеводами, що погано абсорбуються, а їх ферментація кишковою мікрофлорою призводить до надмірного утворення вуглекислого газу, водню або метану з формуванням осмотичної діареї. Цьому також сприяє зловживання ліпідами, які стимулюють моторику кишечника та появу діареї і болю. Підвищений ризик функціональної діареї у людей з ожирінням може бути обумовлений і прийом надмірної кількості їжі, що підтверджено асоціацією між переїданням і швидким товстокишковим транзитом. Також виникнення функціональних захворювань травного тракту пов'язане з високим рівнем тривоги і депресії, які спостерігаються у пацієнтів з ожирінням, хоча зазначені вище механізми вимагають подальшого вивчення. Найбільш цікавим і актуальним є третій підрозділ літературного огляду, присвячений ролі поліморфізму ген CD14 (C-159T), оксидативного стресу, системного запалення, ендотеліальної дисфункції, дисбалансу адипокінів і функціонального стану нирок у розвитку СПК. Зокрема в літературі є дані про наявність поліморфних алелів в генах цитокінів пацієнтів з СПК. На генетичний внесок у розвиток

СПК вказує факт їх виявлення у близнюків. В той же час має бути обережний підхід і подальші дослідження щодо висновків про генотипи СПК. Вимагають вивчення особливості змін мікробіоти кишечника при СПК, її зв'язок з рівнем про-та-протизапальних цитокінів. Є поодинокі дослідження щодо рівня ендотеліну-1, судинно-ендотеліального фактору росту в крові хворих на СПК, але вони стосуються лише варіанту з закрепамми. Аналіз літературних джерел свідчить про необхідність подальшого вивчення ролі окремих адинокінів у розвитку СПК, особливо на тлі ожиріння. Наступні два підрозділи стосуються описання методів діагностики та підходів до лікування різних варіантів СПК. В цілому розділ написаний аналітично, але дещо перевантажений відомими даними з діагностики різних варіантів СПК.

Розділ №2. «Матеріали і методи дослідження» викладений на 16 сторінках і включає клінічну характеристику хворих, їх поділ на 4 групи в залежності від варіанту клінічного синдрому (з діареєю чи закрепамми) та наявності і відсутності ожиріння. Заслуговує на увагу поділ хворих на СПК в залежності від ступеня важкості, а у дослідження включені лише обстежені з II і III ступенем. Для оцінки клінічних симптомів використаний опитувальник GSRS, а якості життя – спеціалізовані опитувальники IBS-SSI і IBS-QoL, рекомендовані для цього у багатьох країнах світу. Високоінформативним і сучасним є біоімпедансний аналіз тканинного складу тіла обстежених хворих. У другій частині даного розділу детально описана методика дослідження поліморфізму гена CD14.

Методики дослідження, вибрані дисертанткою, дозволили об'єктивно підійти до вирішення поставлених завдань.

Третій розділ присвячений вивченню особливостей клінічного перебігу СПК, поєданого з ожирінням. За допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS встановлена більша інтенсивність болю, зростання його періодичності у хворих на СПК з діареєю на тлі ожиріння. У них також спостерігається частіше діарея протягом дня. Одночасно у пацієнтів цієї групи нижчим був показник якості життя. Результати біоімпедансометрії

показали найнижчу м'язову масу при СПК з діареєю, а найвищий відсоток жирової тканини мав місце у пацієнтів з закрепами. Також у випадках переваги діареї достовірно зменшувалась кількість рідини в організмі. За переваги діареї відмічені більш виражені і достовірно значимі підвищення рівня прозапальних цитокінів (ФНПа, трансформуючого фактора росту - TGF- β) маркерів запалення (СРБ, фібриноген, В-ізопростан), показників оксидативного стресу і ендогенної інтоксикації. Пріоритетним є отримані дисертанткою дані щодо зростання у хворих на СПК з діареєю рівня лептину і резистину на тлі зниження адипонектину і пов'язану з такими змінами ендотеліальну дисфункцію, що проявляється підвищення рівня ендотеліну -1, кількості злуцених ендотеліоцитів (не залежно від клінічного варіанту СПК), монооксиду нітрогену. В заключній частині даного розділу приведені дані про більш істотні порушення функціонального стану нирок у хворих на СПК з діареєю.

У четвертому розділі, за результатами полімеразної ланцюгової реакції встановлено переважання у хворих на СПК з ожирінням генотипу ТТ гена CD-14 та їх зв'язок з вищими показниками прозапальних цитокінів, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, вищу активність локального запалення (за рівнем кальпротектину)

Результати вивчення ефективності «Альфлорексу» у хворих з різними варіантами СПК подані у розділі №5. Вперше встановлено, що біфідубактеріум інфантіс при курсовому застосуванні призводив до зменшення рівня ендогенної інтоксикації, показників оксидантного захисту, сприяв покращенню функції нирок за рахунок зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію у хворих з обома варіантами синдрому. Одночасно у хворих обох груп знижувався рівень прозапальних цитокінів у плазмі крові. Такі зміни сприяли зменшенню клінічних проявів захворювання. Також під впливом курсового прийому альфлорексу в мікробіомі товстої кишки підвищувалась кількість анаеробної флори.

Наступний розділ дисертації присвячений оцінці ефективності персоніфікованого лікування хворих на СПК з ожирінням. Включення до комплексної терапії препарату 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин в дозі 1,5г на добу при переважанні діареї та по 1г на добу – при закрепах) сприяло достовірному зменшенню частоти діареї, надмірного газоутворення у порівнянні з контрольною групою. Під впливом диференційованої терапії у хворих на СПК з діареєю на тлі ожиріння найбільш достовірно покращувалась якість життя. Також під впливом персоніфікованої терапії у цих хворих знижувався рівень прозапальних цитокінів і інших маркерів цього процесу, показників оксидантної системи, концентрації середніх молекул у порівнянні з показниками у хворих на СПК з закрепами та хворими, що отримували тільки альфлорекс. У обстежених на СПК з закрепами на тлі ожиріння під впливом запропонованого комплексу лікування теж встановлено позитивну динаміку якості життя, зростання частоти стільця та основних патогенетичних показників, хоча така динаміка була дещо нижчою ніж у хворих з діареєю.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів проведений коректно, отримані дані співставляються з дослідженнями інших вчених.

Висновки дисертації ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, логічно пов'язані з метою, завданнями та змістом роботи, а отримані кінцеві результати ефективності розроблених схем лікування, вказують на необхідність їх подальшого впровадження в клінічну практику. Зауважень подані висновки не викликають.

Практичні рекомендації дають змогу сімейним лікарям, лікарям-гастроентерологам диференційовано застосовувати розроблені лікувальні комплекси при різних варіантах СПК у поєднанні з ожирінням.

Джерела використаної літератури відповідають темі дисертації, оформлені згідно міжнародного стилю Vancouver і включають 331 посилання на джерела у вітчизняних та закордонних виданнях, наукові огляди та керівництва.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Серед недоліків дисертації, що не мають принципового значення та не знижують її теоретичну і практичну цінність, слід відмітити наступні:

- у підрозділі 1.4 літературного огляду недоцільним вважаємо надто детальне описання критеріїв діагностики СПК згідно Римського консенсусу IV, адже вони відомі. Там же, навряд чи доцільно так детально описувати симптоми тривоги.
- Не зовсім зрозуміла мета приведення таблиці 1.1. і не відомо чиї це дані.
- На окремих рисунках (3.1; 3.2; 3.3; 3.6; 3.7; 3.18; 6.1; 6.2) не вказані одиниці виміру приведених показників, вони є тільки у тексті.
- У розділі - методи дослідження не описані методики визначення рівня лептину, резистину, адипонектину.
- Після ознайомлення з дисертацією виникли запитання, які можуть бути предметом дискусії.

1. Якому автору належить класифікація СПК за ступенем важкості?
2. Уточніть, будь-ласка, покази до призначення месалазину хворим на СПК з закрепамми на тлі ожиріння?
3. У хворих на СПК з діареєю на тлі ожиріння Вами виявлена ендотеліальна дисфункція. Що на вашу думку є першопричиною її розвитку?
4. Чи спостерігались якісь побічні ефекти при курсовому прийомі альфлорекса?

Результати перевірки роботи на академічну доброчесність

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним способом «AntiPlagiarism» виявила високий ступінь оригінальності роботи, який становить 95%. Порушення авторкою правил академічної доброчесності не виявлено.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційне дослідження Білоокої Юлії Вячеславівни «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування», представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є кваліфікаційною працею, присвяченою теоретичному обґрунтуванню і новому вирішенню завдання по підвищенню ефективності лікування синдрому подразненого кишечника та тлі ожиріння.

Вперше науково обґрунтована ефективність поєданого застосування пробіотика «Альфлорекс» та месалазіну за рахунок позитивного впливу на деякі нові патогенетичні механізми розвитку даної коморбідної патології в залежності від наявності алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T), серед яких зменшення рівня прозапальних цитокінів, продуктів перекисного окислення ліпідів, ендогенної інтоксикації, інших маркерів запалення, покращення ендотеліальної функції. За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» від 12 січня 2017 року №40 та Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної практики
(сімейної медицини) Івано-Франківського
національного медичного університету
професор, д.мед.н.

