

РЕЦЕНЗІЯ

професора Присяжнюка Василя Петровича, доктора медичних наук,
професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету,
на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету Білоокої Юлії
Вячеславівни на тему: «Синдром подразненого кишечника та ожиріння:
особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування»,
представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.036, що утворена
згідно наказу ректора ЗВО Буковинський державний медичний університет
№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 наукового ступеня доктора філософії з галузі
знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Дисертаційне дослідження Білоокої Юлії Вячеславівни на тему
«Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного
перебігу та оптимізація лікування» присвячене вирішенню актуального
завдання сучасної медицини, а саме дослідженню особливостей
коморбідного перебігу синдрому подразненого кишечника (СПК) та
ожиріння й оптимізації лікування пацієнтів із зазначеними патологіями. Тема
є актуальною, у тому числі, зважаючи на значну поширеність досліджуваних
захворювань. Зокрема, ще у 2015 році згідно статистики Всесвітньої
організації охорони здоров'я у Європейському регіоні поширеність ожиріння
серед дорослого населення становила 21,5% серед осіб чоловічої статі та
24,5% – з-поміж жінок. У цьому ж звіті зазначено, що поширеність надмірної
маси тіла та ожиріння серед дітей віком до 5 років складала 12,4%. Що
більше, згідно прогнозів, до 60% населення світу, може мати зайву масу тіла

(2,2 мільярда) або ожиріння (1,1 мільярда) до 2030 року, якщо такі тенденції збережуться.

Водночас, СПК є частою причиною звернення до гастроентерологів та складає близько 4,4%–4,8% від загальної кількості звернень у Сполучених Штатах Америки, Великій Британії та Канаді. Суттєвим є економічне навантаження на системи охорони здоров'я держав пов'язане з наданням допомоги таким пацієнтам. Як підкреслюється у рекомендаціях Американського коледжу гастроентерології 2021 року, фінансові витрати пов'язані з СПК у Сполучених Штатах Америки оцінюють у суму до 10 мільярдів доларів на рік.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Білоокої Юлії Вячеславівни є ретельно спланованою, самостійною науковою працею, яка виконана на належному науковому рівні та містить науково обґрунтовані рекомендації, що можуть бути впроваджені в практичну охорону здоров'я.

Перш за все варто зазначити, що проведене дисертаційне дослідження ґрунтується на обстеженні достатньої для вирішення поставлених завдань кількості пацієнтів із використанням адекватних методів статистичної обробки матеріалу, серед яких параметричний критерій Стьюдента, непараметричний критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона та парний критерій Стьюдента, критерій Пірсона та точний двосторонній критерій Фішера, тощо. Результати подані в тексті дисертації в описовому вигляді, узагальнені у таблицях та добре проілюстровані рисунками, які відображають основні напрацювання проведених досліджень. Для обґрунтування теми дисертаційного дослідження та інтерпретації результатів роботи у контексті даних інших вчених проаналізовано достатню кількість сучасних наукових літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що сформовані на фактичному матеріалі виконаної роботи, є обґрунтованими узагальненнями, які логічно підсумовують основні

результати дисертаційної роботи, відповідають її меті та завданням і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових праць: 5 статей (1 - одноосібна) - у фахових наукових виданнях України; 1 стаття - в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття – в іноземному періодичному виданні. Результати роботи обговорювались на наукових конференціях та конгресах в Україні та закордоном.

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

Наукова новизна полягає в тому, що у результаті проведених досліджень вдалось встановити у хворих на СПК, поєданого з ожирінням, за переваги діареї виражений системний запальний процес, що підтверджується високим рівнем С-реактивного білка, фібриногену, прозапальних цитокінів, зниженням вмісту інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у сироватці крові, дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем крові. Також виявлено, що при СПК, поєданого з ожирінням, за переваги діареї спостерігається виражений дисбаланс адипоцитокінів, що проявляється високим вмістом лептину та резистину за низького рівня адипонектину в сироватці крові і супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією.

Вперше встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При TT генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів, нижчий рівень протизапальних цитокінів, підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові, вища активність локального запалення та вираженість ендотоксикозу.

Визначено, що додаткове призначення пробіотику хворим на СПК сприяє зменшенню дисбактеріозу, зниженню рівня прозапальних цитокінів,

інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів, покращенню загального стану хворих та відновленню функціонального стану нирок зі зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію. Доведено, що використання у комплексній терапії досліджуваного пробіотику та месалазину у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї та носійства T-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) сприяє нормалізації вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, трансформувального фактору росту- β 1 (ТФР- β 1) та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. Продемонстровано, що при СПК, поєднаного з ожирінням, за переважання закріпив додаткове призначення до стандартної терапії пробіотику та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ.

В опублікованих наукових працях висвітлені основні наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані у дисертації положення та висновки є обґрунтовані та логічно аргументовані проведеним статистичним аналізом фактичного матеріалу, одержаного у ході виконання дисертаційної роботи. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, також зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих та практично здорових осіб (97 пацієнтів із СПК, 10 хворих із ожирінням та 21 практично здорових особа). Використані методики дослідження дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному науковому рівні, що дало можливість авторці отримати вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків.

Встановлені факти ілюстровані достатньою кількістю рисунків та таблиць зі статистично опрацьованими цифровими даними, що разом полегшує сприйняття матеріалу, підкреслює високий ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, сприяє розумінню особливостей коморбідності СПК та ожиріння. Це дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на високому науковому і методологічному рівнях. Дисертаційне дослідження ґрунтується на проспективному обстеженні дисертанткою 145 хворих на гастроентерологічну патологію: з яких 97 хворих на СПК, 10 пацієнтів із ожирінням та 21 практично здорових особа, із застосуванням широкого спектру досліджень, серед яких: оцінка тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS, копрологічні дослідження, дослідження калу на мікрофлору, аналіз калу на кальпротектин, дослідження показників системного запалення, оксидативного стресу, функціонального стану ендотелію, рівня адипокінів в крові, сумарної, ферментативної, неферментативної фібринолітичної активності сечі та стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальної реабсорбції іонів натрію, дослідження поліморфного варіанта гену CD 14 (C-159T).

Важливим у методологічному аспекті є використання дисертанткою у роботі сучасних рекомендацій Європейських та Американських фахових асоціацій щодо діагностики та лікування пацієнтів із досліджуваними захворюваннями, серед котрих для верифікації діагнозу ожиріння використані рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології

та Американського коледжу ендокринології, для підтвердження СПК застосовані актуальні наразі Римські критерії IV перегляду.

Здобувачка в ході виконання дисертаційної роботи продемонструвала необхідні навички самостійного, вдумливого науковця.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне і практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що в результаті роботи підвищено ефективність лікування хворих на СПК, поєданого з ожирінням, на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначених коморбідних захворювань шляхом диференційованого застосування пробіотику “Альфлорекс” та месалазину з урахуванням поліморфізму С-159Т гена CD14.

Серед іншого, у результаті проведених досліджень здобувачкою встановлено, що у хворих із СПК за переваги діареї, поєданого з ожирінням спостерігається виражений системний запальний процес, що супроводжується високим вмістом сироваткового С-реактивного білку, фібриногену, прозапального цитокіну ФНП- α та ТФР- β 1, зниженням вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10, дисбалансом прооксидантної та антиоксидантної систем крові а саме зростанням вмісту ізопростану та церулоплазміну, вираженим дисбалансом адипоцитокінів, що проявляється високим вмістом лептину та резистину за низького рівня адипонектину в сироватці крові, що супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією. Виявлені значніші зміни прозапальних цитокінів у хворих на СПК з діареєю порівняно до вищезазначеного синдрому із закріпом дисертантка резонно пояснює розвитком зневоднення, гемоконцентрацією та активацією перекисного окиснення ліпідів.

Серед вагомих наукових доробків рецензованої роботи є результати дослідження асоціації поліморфного варіанта CD14 (С-159Т) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. Досліджуючи цей аспект дисертантка визначила, що у пацієнтів з ТТ генотипом за переважання діареї

характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів, нижчий рівень протизапальних цитокінів, вираженіші зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові, вища активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу.

У результаті проведених досліджень Юлії Вячеславівні вдалось встановити, що застосування у комплексній терапії хворих з СПК як за переважання діареї так і закрепу із супутнім ожирінням за генотипу СТ+ТТ гена CD 14 месалазину та пробіотику “Альфлорекс” достовірно покращує клінічну симптоматику, що підтверджується нормалізацією рівнів ІЛ-10, ТФР-β1 та середніх молекул при зниженні рівня ФНП-α, С-реактивного білку, ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину та корекцією дисбактеріозу, інтоксикаційного синдрому, перекисного окиснення ліпідів.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес вищих медичних навчальних закладів, зокрема, на кафедрах внутрішньої медицини. Запропоновані алгоритм діагностики та методи корекції коморбідної патології рекомендую застосовувати в лікувально-профілактичних закладах у терапевтичних, гастроентерологічних відділеннях, ендокринологічних диспансерах, тощо. Одержані дисертанткою дані уже впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладах Чернівецької області та навчальний процес кафедр Буковинського державного медичного університету.

На основі проведеного огляду літератури, результатів дослідження, їх узагальнення та висновків рекомендую написати монографію, яка б описала сучасний стан досліджень та варіанти терапевтичної корекції коморбідного перебігу СПК та ожиріння.

8. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі

У дисертаційній роботі та у наукових публікаціях, які висвітлюють результати дослідження не виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Білоокої Юлії Вячеславівни містить посилання на першоджерела цитованої інформації чи використаного фактажу, скриптів тощо. Виконано усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність. Надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 95 % за даними перевірки системою сервісу "AntiPlagiarism".

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Білоокої Юлії Вячеславівни «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування» відповідає 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 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:
професор закладу вищої освіти
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Підпис

Людмила Миколаївна Василь
Начальник відділу кадрів

Буковинський державний медичний університет



15.06.2022 р

Василь
Василь ПРИСЯЖНЮК

Dr. An. Frenesia Secotici