

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертацію Ярошенко Любові Олександрівни «Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у сполученні з хронічним бронхітом», поданої у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.05 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Хронічний панкреатит вважається поліетіологічним захворюванням, причинами якого частіше за все є куріння, алкоголь, пошкодження біліарного тракту й аутоімунні процеси, які виникають як результат неадекватної імунної відповіді на хронічну малоінтенсивну запальну реакцію. Внаслідок відбуваються не тільки локальні зміни структури і функції підшлункової залози, але й системні, до яких відноситься трофологічна недостатність і порушення магнієвого, кальцієвого обміну, які сприяють розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, остеопенії, остеопорузу. Актуальність проблеми ХП визначається також тим, що він є передраковим захворюванням. Крім того, у клінічній практиці часто зустрічається поєднання хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту. На сьогодні знання про епідеміологію, генетику, імунологічні та клінічні особливості перебігу і лікування такого поєднання захворювань викликають інтерес інтерністів, оскільки допомагають розібратися в причинах подовження загострень, формування неповноцінної клініко-імунологічної ремісії, допомагають визначити ступінь ураження життєво важливих органів і систем і визначити механізми попередження їх розвитку.

Такому поєднанню сприяє низка об'єднуючих факторів: вірусні та бактеріальні інфекції, вплив ряду токсичних речовин. До загальнобіологічних

механізмів розвитку даної коморбідності можна віднести хронічний стрес, порушення в системі „оксиданти-протиоксиданти”, „протеоліз-антипротеоліз”, які за хронічного бронхіту сприяють розвитку системних процесів, а за хронічного панкреатиту – розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдрому мальабсорбції та мальдигестії.

У розвитку та прогресуванні як ПЗ, так и бронхолегеневої системи приймає участь синдром надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці (СНБР), зокрема ендотоксин грам-негативної кишкової флори. Особливу увагу при ХБ приділяють дефіциту магнію. Ці питання вивчені недостатньо і потребують дослідження при поєднанні ХП та ХБ.

Отже, тема, яка обрана дисертанткою сучасна, актуальна, і є певним вкладом в розробку вчення про коморбідність та поліморбідність захворювань, тим більше таких розповсюджених, як ХБ та хронічний панкреатит (що мають відповідне соціальне значення і потребують прискіпливої уваги медичних працівників до впровадження здорового способу життя, проведення первинної і вторинної профілактики цих захворювань).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини ім. О. Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького: „Оптимізація діагностики та лікування патології шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, сполученої із іншими внутрішніми та ендокринними хворобами” (№ державної реєстрації 0109U008718). Здобувачка є співвиконавцем даної теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків

і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації, базуються на достатньому власному матеріалі – обстежено 128

хворих на ХП в стадії загострення на тлі необструктивного (простого) ХБ у стадії загострення легкого ступеня. Жінок було 72 (56,2%), а чоловіків — 56 (43,8%). Обстежені пацієнти мали вік від 32 до 68 років. Серед хворих 75 (58,6%) були з біліарним ХП та 53 (41,4%) з алкогольним ХП. Залежно від застосованого лікування пацієнти поділялися на дві групи: основну та групу порівняння. До кожної групи увійшли по 64 пацієнта. Групи були зіставні за статтю, віком, давністю ХП та ХБ, за етіологією ХП.

Дисертантка при встановленні діагнозу та призначенні лікування користувалася рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації „Хронічний панкреатит” (Наказ МОЗ України №638 від 10.09.2014 та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації „Хронічне обструктивне захворювання легень” (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013). При цьому діагноз ХБ виставлявся при виключенні хронічного обструктивного захворювання легень за клінічними та спірографічними даними. Використовувалися також рекомендації GOLD 2015 року. Враховували Європейські класифікації та стандарти діагностики та лікування (J.-M. Lohr, 2015). Це є важливим і для уніфікації висновків і практичних рекомендацій, якими будуть користуватися лікарі.

Для вирішення мети дисертаційної роботи і конкретних задач дисертантка використовувала сучасні клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні, імуноферментні), інструментальні та статистичні методи дослідження. Дослідження побудовано методично правильно, висновки і рекомендації логічні і відповідають отриманим даним. Слід відмітити чіткість і деталізацію викладення та обґрунтування мети і завдання дослідження.

Отже, викладене вище переконує в тому, що наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації Л. О. Ярошенко, є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна і практична значущість отриманих результатів

Дисертанткою вперше виділені зміни вмісту магнію в крові та волоссі хворих на ХП у поєднанні з ХБ: доведено, що вміст магнію у волоссі значно знижується та віддзеркалює прогресування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, корелює з вираженістю феномену „ухилення” ферментів у кров та СНБР, а також з інтенсивністю клінічних проявів ХП. Вперше виділено особливості клініки, функціональних порушень та сонографічних змін ПЗ, якості життя у хворих на алкогольний та біліарний ХП на тлі ХБ, у тому числі залежно від показників магнію в крові та волоссі пацієнтів. Вперше виявлено високу частоту та особливості СНБР у хворих з коморбідною патологією. Встановлено, що для хворих з даною коморбідною патологією характерним є порушення місцевого імунітету, зниження якості життя, причому суттєвіше при алкогольному ХП на тлі ХБ. Новими можна вважати дані щодо ефективності препарату магнію в комплексному лікуванні коморбідних захворювань: терапія сприяла зменшенню клінічних проявів ХП, поліпшенню відтоку секрету залози, покращанню її функціонального стану та сонографічної картини.

Практичне значення роботи полягає також в обґрунтуванні диференційованого лікування коморбідної патології з включенням препарату магнію, які за даними пошукувачки підвищують ефективність терапії ХП, поліпшують якість життя хворих та клінічний перебіг обох захворювань.

Матеріали дисертаційної роботи впровадженні в клінічну практику, в роботу Комунальної клінічної міської лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, Комунальної міської клінічної лікарні №2 м.Тернопіль, міської поліклініки №1 м.Чернівці, у навчальний процес Донецького

національного медичного університету ім. М. Горького, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація написана українською літературною мовою з аргументованим викладенням отриманих результатів на 166 сторінках друкованого тексту і включає вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації, додатки. Список використаних джерел включає 142 роботи кирилицею та 199 латиницею. Дисертація ілюстрована 5 таблицями, 24 рисунками.

У вступі обґрунтована актуальність теми, яка торкається проблеми діагностики і лікування хронічного панкреатиту, хронічного бронхіту. Виділено мету і конкретні задачі для її досягнення. Описано предмет, об'єкт та методи дослідження. Вказано наукову новизну, практичну значущість отриманих результатів, а також відомості про особистий внесок здобувачки під час роботи та дані про апробацію її основних положень. Приведені дані про публікацію результатів дисертаційної роботи, її структуру й обсяг.

В огляді літератури, що складає перший розділ дисертаційної роботи, наведено сучасні статистичні дані стосовно розповсюдженості, особливостей клінічного перебігу, прогнозу хронічного панкреатиту з акцентуванням на те, що тютюнопаління і надлишкове вживання алкоголю вважаються основними етіопатогенетичними чинниками розвитку як хронічного панкреатиту, так і прогресування хронічного бронхіту. Деталізуються літературні дані щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу хронічного алкогольного та біліарного панкреатитів, надається значення статусу сфінктера Одді, апоптотичному ланцюгу, пероксидації ліпідів, гіперліпідемії у хронізації процесу. Акцентується увага на значенні порушення системи „протеоліз-

антипротеоліз” у хворих із поєднанням ХП і ХБ (особливо у курців, де завжди є набута недостатність $\alpha 1$ -антитрипсину, що впливає на панкреатичну секрецію, в'язкість бронхіального секрету та його реологічні властивості.

Підкреслюється також роль мікроелементів, особливо кальцію та магнію для перебігу захворювань органів травлення, особливо роль дефіциту магнію, яка сприяє формуванню абдомінального болю, пілороспазму, дискінезіям сфінктера Одді, порушенню евакуації панкреатичного секрету, підвищенню тиску у вірсунгіановій протоці. Загальновідомим фактом є холецистокінетичний вплив магнію. В той же час, дефіцит магнію може бути вторинним внаслідок панкреатичної недостатності, СНБР, діареї тощо. Дисертанткою обґрунтовується включення магнію до комплексної терапії хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту, тим більше, що дослідження Еугорас-2 (2005) показало скорочення на 30% строків лікування при включенні магнію до комплексної терапії ідіопатичного ХП.

При написанні цього розділу була використана вітчизняна та іноземна література, переважно останніх 5-10 років. Огляд літератури викладено послідовно, у відповідності проблеми, яка вивчалася.

Другий розділ роботи характеризує матеріали і методи дослідження. В ньому приведена загальна характеристика клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з необструктивним (простим) ХБ (відповідно до стадій) у 128 хворих на ХП.

Дисертанткою ретельно проведено диференціальний діагноз хронічного бронхіту з ХОЗЛ, при цьому використовувалися Модифікована шкала Медичної Дослідницької Ради бальної оцінки задишки, проба Тіфно, ОФВ1, при цьому підкреслюється, що результати тесту оцінки завжди були нижче 10, що також вказувало на відсутність обструкції згідно таблиці 3.1 „Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при хронічному обструктивному захворюванні легень”, в якій прописані критерії диференційної діагностики хронічного

обструктивного захворювання легень та необструктивного ХБ. Прискіпливо аналізуються супутні захворювання, дана характеристика груп дослідження залежно від призначених курсів лікування, характеризується дія використаних лікарських засобів.

Окрім загально клінічних методів обстеження хворих у роботі представлені сучасні біохімічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні і статистичні.

Слід підкреслити, що викладені у розділі методи дослідження сучасні, інформативні, відповідають меті та задачам дисертаційної роботи.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено прискіпливому аналізу клінічної характеристики хворих із поєднанням хронічного панкреатиту та хронічного бронхіту. Дисертанткою проведена важлива робота по встановленню відмінностей між перебігом біліарного та алкогольного панкреатитів у поєднанні з ХБ. Отримані результати продемонстрували, що для біліарного ХП на тлі ХБ більш характерним був інтенсивний абдомінальний біль, який спостерігали в 53,4 %, частіше виявлялася гіркота в роті (56,0%), достовірно зменшувався об'єм секрету ПЗ ($p < 0,05$), за результатами фекального еластазного тесту панкреатична недостатність спостерігалася з меншою частотою, ніж при алкогольному ХП. При алкогольному ХП виявлено суттєве зменшення дебіт-годин ліпази та трипсину ($p < 0,05$), суттєво значніше виражені клінічні прояви астенії, зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ. При ХП на тлі ХБ значно знижені всі показники якості життя ($p < 0,05$), які характеризують фізичне та психічне здоров'я, причому при алкогольному ХП більш суттєво, ніж при біліарному ХП знижені показники болю та загального здоров'я ($p < 0,05$).

У четвертому розділі наданий детальний аналіз частоти та вираженості синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці у хворих за поєднання ХП із ХБ. Дослідження показали, що СНБР діагностувався в

80,0% випадків біліарного ХП та у 92,5% випадків алкогольного ХП на тлі ХБ.). Середні показники кількості мікроорганізмів у секреторному хімусі з тонкої кишки були статистично значуще збільшені до $162,6 \times 10^3 \pm 32,1 \times 10^3$ /мл ($p < 0,001$).

У п'ятому розділі здобувачкою вивчався вміст магнію у крові, волоссі, кореляційні зв'язки з клінічними та лабораторно-інструментальними даними у хворих при поєднанні ХП із ХБ. Встановлено, значну роль магнію в патогенезі поєднаних захворювань, показано, що рівень магнію у волоссі є значущим показником виявлення його дефіциту ($p < 0,05$). При алкогольному ХП показник магнію у волоссі менший ($p < 0,05$), ніж при біліарному ХП на тлі ХБ. Дисертантка доказала, що при дефіциті магнію більше виражений феномен ухилення ферментів у кров, схильність до спазму сфінктера Одді, абдомінальний біль (кореляція магній — ССТ болю — $r = - 0,52$; $p < 0,05$), диспепсія (кореляція магній — ССТ диспепсії — $r = - 0,40$), астения (кореляція магній — ССТ астенії — $r = - 0,81$; $p < 0,05$). Вміст магнію у волоссі у хворих із коморбідною патологією залежав від ступеня панкреатичної недостатності (кореляція між показником магнію у волоссі та фекальною еластазою-1 — $\eta = + 0,67$; $p < 0,05$).

У шостому розділі проаналізована динаміка клінічних та додаткових методів дослідження залежно від лікування. Показаний вплив на клінічні прояви ХП в поєднанні з ХБ, на показники магнію в крові та волоссі, на функціональний стан підшлункової залози та результати сонографії, ультразвукової гістографії ПЗ, на порушення з боку кишкової флори. Встановлено, що включення магне В6 у комплексну терапію ХП дозволяє знизити ризик негативного очікування щодо зменшення інтенсивності болю у порівнянні із традиційною терапією ($p < 0,05$), $VP = 0,5$ (95% ВІ 0,3–0,9)).

При включенні до лікування препарату магнію В6 зменшувався феномен «ухилення» ферментів у кров, підвищувалися ($p < 0,05$) дебіти ліпази та трипсину, зменшувалася частота нижнього обтураційного типу секретії ПЗ

($p < 0,05$). Показники фекальної еластази-1 після лікування суттєво підвищувалися, ніж після лікування тільки базисними засобами ($p < 0,05$). Зменшувалася частота розширення вірсунгіанової протоки, зростав ($p < 0,05$) вміст магнію у волоссі, поліпшувалися показники якості життя ($p < 0,05$). Лікування магне В6 та ентерожерміною сприяло зменшенню частоти СНБР (показник ВР=0,59 (95% ВІ 0,36–0,96)).

У розділі „Аналіз і узагальнення результатів дослідження” здобувачка аналізує власні спостереження, переконливо доводить взаємозалежність виявлених змін, пояснює механізми впливу призначеного сумісного застосування магне В6 та ентерожерміни хворим на ХП із ХБ, вказує, що такий комплекс у достатній мірі забезпечує корекцію загального стану та лабораторних і інструментальних параметрів дефіциту магнію та СНБР і може бути рекомендований у клінічну практику на стаціонарному та амбулаторно-поліклінічному етапі.

Характеризуючи у цілому розділі власних досліджень, необхідно констатувати, що дисертантка провела важливе у науково-практичному плані клінічне дослідження з встановлення значимості дефіциту магнію у перебігу хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним бронхітом та порушень якості життя у цієї групи хворих, а також розробила комплексний метод медикаментозного впливу на виявлені порушення.

Робота закінчується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають основні наукові положення та отримані результати клінічних і параклінічних обстежень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Слід відмітити, що висновки і практичні рекомендації логічні і відповідають отриманим результатам роботи, її меті і задачам. Практичні рекомендації сформульовані конкретно і можуть бути рекомендованими для впровадження у лікувально-профілактичних установах України.

Дисертацію оформлено відповідно вимогам ВАК України. Матеріал викладено логічно, чітко. Таблиці відображають цифровий матеріал і

доповнюють дані, викладені в тексті. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Результати роботи у повній мірі відображені у наукових працях, а саме в 32 наукових роботах, з них 1 глава в монографії, 7 статей у наукових журналах, 4 статті у збірках наукових праць (в тому числі 6 робіт опубліковано у виданнях, які входять до переліку ВАК України), 20 тез. 13 робіт виконані претендентом самостійно. Отримано 1 патент на корисну модель.

Зауваження та запитання

Принципових зауважень до дисертації не має, але хотілося б відмітити, що висновки, на мою думку, є надто об'ємними.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповідь дисертантки на такі запитання:

1. Шановна, Любов Олександрівно, хотілося б отримати пояснення про основні механізми, які визначають розвиток порушень екзокринної функції підшлункової залози при дефіциті магнію у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом.

2. Шановна, Любов Олександрівно, як вами проводився диференціальний діагноз хронічного бронхіту від ХОЗЛ?

3. Шановна, Любов Олександрівно, що ви включали в критерії призначення магне В6 у комплексне лікування хворих на хронічний панкреатит із хронічним бронхітом?

Висновок

Дисертаційна робота Ярошенко Любові Олександрівної на тему „Клініко-патогенетична роль порушення обміну магнію і його корекція при хронічному панкреатиті у сполученні з хронічним бронхітом“, яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02-внутрішні хвороби, є завершеною працею, виконаною

під керівництвом д.мед.н. професора Губергріц Н.Б., в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу в галузі внутрішньої медицини, а саме поглиблене вивчення патогенетичних особливостей хронічного панкреатиту за поєднання з хронічним бронхітом, а також ефективність лікування даної патології за допомогою препарату магне В6 та ентерожерміни у комплексній терапії. За актуальністю теми, об'ємом досліджень і науково-методичним підходом, науковою новизною і практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями дисертація відповідає вимогам п. вимогам п.п. 9, 11, 12 „Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015 та №567 від 27.07.2016), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Професор кафедри фтизіатрії
та пульмонології ДВНЗ України
«Буковинський державний медичний
університет», д.м.н., професор

Т.М.Христич

Підпис засвідчує
Начальник відділу ка
Відсто державного начального заст
Буковинський державний медичний ун



*Згідно з рішенням спеціалізованої комісії - д.мед.н., професора
Христич Т.М. надіслав до спеціалізованої
комісії ради № 35-600.05 9 грудня 2016р.
Висновок спеціалізованої комісії
ради*

Світлана Т.В.