

Відгук

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України» доктора медичних наук, професора Яцишина Романа Івановича на дисертаційну роботу «Гастроезофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко – патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу» здобувача Гріднева Олексія Євгенійовича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Актуальність проблеми

Проблема гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) в даний час є вельми актуальною – вона виявляється майже у 50% дорослого населення, ендоскопічні ознаки - більш ніж у 10% осіб у популяції, серед захворювань стравоходу ГЕРХ складає близько 75%. Поширеність ГЕРХ пов'язана з недооцінкою лікарями і пацієнтами значення захворювання та самостійним лікуванням. Відсутність патогномонічних симптомів, необхідність проведення трудомістких і не завжди інформативних методів для оцінки стану стравоходу ускладнюють своєчасну діагностику ГЕРХ і призначення адекватних лікувальних заходів.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) - розповсюджене захворювання, яке часто зустрічається в економічно розвинених країнах, декілька рідше - в країнах, що розвиваються та є одним з основних факторів ризику серцево-судинних ускладнень, які призводять до ранньої смертності та інвалідизації.

ГЕРХ та ГХ мають багато «спільних» факторів ризику та часто мають коморбідний перебіг. До 40% випадків ГХ супроводжує патологія органів травлення (виразкова хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, ГЕРХ), а ГЕРХ, в свою чергу, майже в третині випадків поєднується з патологією серцево-судинної системи (ішемічною хворобою серця, ГХ). Псевдокардіальні симптоми, які відносяться до «масок» ГЕРХ, часто помилково розцінюються, як скарги з боку серцево-судинної системи. Більш

ніж у половини пацієнтів з ГХ, у яких виявляють GERX, на тлі прийому антисекреторної терапії значно поліпшується стан.

При розгляді коморбідності тих чи інших захворювань можливе значне ускладнення своєчасної діагностики і прогнозу. Це обумовлюється схожими клінічними симптомами, результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження, які можуть бути розцінені по різному.

Незважаючи на чисельні дані про сполучення GERX з іншими захворюваннями (органів травлення, ішемічною хворобою серця, хронічними захворюваннями легень, ожирінням), досить немає даних про особливості клінічного перебігу при коморбідності GERX та ГХ та їх залежності від типу GERX і ступеню ГХ, немає способів прогнозування перебігу цих захворювань при їх сумісному перебігу.

Значна роль в патогенезі як GERX, так і ГХ відводиться процесам перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) та обміну оксиду. У розвитку обох нозологій має значення порушення функції судинного ендотелію, яке викликає мікроциркуляторні та структурні порушення як в слизовій оболонці стравоходу, так і в міокарді, але не було проведено таких досліджень з позиції коморбідності даних захворювань.

Існує певна кількість наукових досліджень щодо впливу потужного пептиду – апеліну на діяльність серцево-судинної системи, та шлунково-кишкового тракту, але відсутні дані про вміст апеліну при синтропії GERX та ГХ та його вплив на перебіг захворювань.

Дисертаційна робота, що розглядається, присвячена вивченню патогенетичних механізмів поєданого перебігу GERX та ГХ за єдиним комплексним науковим підходом та оцінює коморбідність цих захворювань з точки зору цілісності організму, взаємного впливу фізіологічних і патологічних процесів життєдіяльності та окремих індивідуальних особливостей та є вкрай важливим.

Необхідність всебічного вивчення патогенетичних взаємних впливів на рівні основних механізмів – кардіогемодинамічних, кислотозалежних,

імунологічних, гістологічних продиктована індивідуальним підходом до хворого та обумовлює клінічні прояви, комплексну діагностику і раціональне лікування GERX та ГХ при їх паралельному перебігу.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні GERX та ГХ, залишається не вирішеним питання клініко-патогенетичних особливостей перебігу даних хвороб при їх сполученні, не визначений вплив кожного захворювання на перебіг та ступінь обтяженості іншого, не розв'язані питання прогнозування перебігу захворювань при їх поєднанні.

Таким чином, недостатнє висвітлення проблеми особливостей коморбідного перебігу GERX та ГХ, як клінічних особливостей, так і даних лабораторно-інструментальних досліджень, обумовлює актуальність даного дослідження.

У урахуванням цього сформована мета дослідження – вивчення механізмів коморбідного перебігу GERX та ГХ та розробка моделі його прогнозування, є актуальною науковою проблемою, що має як теоретичне, так і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково - дослідної роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» - «Розробити способи прогнозування перебігу і розвитку ускладнень гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження» (№ держреєстрації 0111U001127) де здобувач був співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.

В дослідження було включено 126 хворих основної групи, 95 – група хворих з ізольованою ГХ, 89 хворих - з ізольованою GERX та група контролю - 20 здорових осіб, що загалом складає 330 осіб. Для проведення належного

аналізу отриманих результатів і його узагальнення обсяг досліджень цілком достатній.

Наукові положення, практичні рекомендації, висновки, які сформульовані автором, ґрунтуються на використанні сучасних методів діагностики (добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографічне дослідження, добова рН-метрія стравоходу, відеоендоскопія стравоходу, морфологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки стравоходу, дослідження рівню апеліну-12, метаболітів оксиду азоту, показників ліпідів, оцінка ПОЛ та АОЗ). Верифікація діагнозу ГЕРХ була проведена згідно Монреальського консенсусу (2006р.) Стадії і ступені артеріальної гіпертензії та стратифікація ризику для оцінки прогнозу визначалися згідно клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2013). Для статистичної обробки інформації були використані сучасні методики - комп'ютерна програма SPSS 21 для Windows XP з використанням методики первинної описової статистики, t-критерію Ст'юдента для залежних і незалежних вибірок, кореляційного аналізу.

Вірогідні результати були забезпечені завдяки сучасним методам статистичної обробки здобутих даних та обсягу проведеного дослідження. Автором були представлені дані вітчизняних та зарубіжних авторів та стандарти сучасної доказової медицини та порівняння з ними результатів дисертаційної роботи.

Проведена робота дозволила сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації в результаті чіткої постановки мети дослідження та задач, використання високоінформативних, сучасних методів обстеження хворих, отриманих даних при сучасній статистичній обробці.

Дисертаційна робота характеризується логічно вистроєним змістом, послідовно структурована, матеріал викладений добре для сприйняття, чітко та логічно.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані у науковій і в практичній роботі.

Наукова новизна роботи

В проведеному дослідженні на підставі комплексного вивчення рівнів малонового діальдегіду, сульфгідрильних груп, апеліну-12, метаболітів оксиду азоту, активності глутатіонпероксидази, експресії апеліну, індукцибельної та ендотеліальної синтаз оксиду азоту, Т- і В- лімфоцитів, натуральних кілерів, CD54, маркерів апоптозу, циклооксигенази другого типу-2 і кількості опасистих клітин в слизовій оболонці стравоходу та їх зв'язку з показниками добового моніторингу артеріального тиску (АТ), ехокардіоскопії, добової стравохідної рН-метрії вперше вивчено спільні ланцюги патогенезу та розглянуто вплив патогенетичних факторів на коморбідний перебіг і прогноз ГЕРХ і ГХ.

Виявлені особливості клінічного протікання ГЕРХ та ГХ при їх поєднаному перебігу – більш часті, але менші по вираженості прояви щоденної та нічної печії, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Гендерні особливості проявлялися менш вираженою симптоматикою ГЕРХ у чоловіків при поєднаному перебігу ГЕРХ та ГХ, наростання симптоматики зі збільшенням тривалості захворювання поза залежністю від статі хворих. Більш легкий перебіг ГХ при її коморбідності з ГЕРХ був за рахунок вірогідно нижчих середньодобових рівнів АТ і гіпертонічного навантаження у нічний час, ніж при ізольованій ГХ, причому середньодобові рівні систолічного та діастолічного АТ були більшими у осіб жіночої статі та у пацієнтів з наявністю абдомінального ожиріння.

Вперше при поєднаному перебігу ГЕРХ і ГХ вивчено рівні апеліну-12 та їх зв'язок зі статтю, метаболітами оксиду азоту та показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ): виявлено, що у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та ГХ рівень апеліну-12 був вищий ніж при ізольованій ГХ та вірогідно нижчий, ніж в групі контролю та з ізольованою ГЕРХ. У

пацієнтів з коморбідністю GERX і ГХ рівень апеліну-12 мав зв'язок з рівнем нітритів плазми і середньодобовими рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) та був вірогідно вищий у пацієнтів чоловічої статі.

Здобувачем доведено, що пацієнти з поєднаним перебігом GERX та ГХ мають більш виражену активацію ПОЛ та більше зниження ланки АОЗ, ніж пацієнти з ізольованою GERX, а у хворих з ізольованою ГХ показники ПОЛ були більш вираженими, ніж при коморбідній патології. Показано, що у пацієнтів з поєднанням GERX і ГХ зі скаргами на нічну печію відзначаються більш виразні процеси ліпопероксидації на тлі зниження антиоксидантів.

Вперше отримані дані про наявність більш сприятливого ліпідного профілю у хворих з коморбідним перебігом GERX та ГХ, ніж з ізольованою ГХ за рахунок більш низького рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності на тлі більш високого рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Визначено, що рівень сумарних метаболітів оксиду азоту у плазмі крові і їх екскреція з сечею були достовірно нижчими при поєднанні GERX і ГХ, ніж при ізольованій GERX, та достовірно вищими ніж при ізольованій ГХ, але при цьому рівень метаболітів оксиду азоту в крові при коморбідній патології не мав вірогідних відмінностей від контрольних показників.

Виявлено, що збільшення екскреції метаболітів оксиду азоту з сечею в нічний час супроводжувалося збільшенням вираженості печії та асоціювалося з зниженням часового індексу АТ у нічний час. Показано, що зв'язок оксиду азоту і антиоксидантної системи при поєднанні GERX і ГХ послаблюється у порівнянні з ізольованою GERX.

Вперше вивчено особливості гістоморфологічного стану слизової оболонки стравоходу при коморбідному перебігу GERX і ГХ, які проявлялися зміною патогенетичної картини розвитку ерозивного ураження стравоходу при синтропії GERX і ГХ, у порівнянні з ізольованою GERX – на тлі нижчої експресії індукцибельної синтази оксиду азоту та менше виражених ознак

запалення відмічалася більша проапоптотична активність з переважанням мікроциркуляторних та трофічних порушень, що є вкладом гіпоксії і дисфункції ендотелію, як патогенетичних факторів ГХ.

Показано, що при коморбідному перебігу GERX і ГХ зі збільшенням ступеня ГХ відбувається прогресивне зниження концентрації метаболітів оксиду азоту плазми крові і апеліну-12 на тлі зростання концентрації МДА. Визначено, що найменш сприятливий ліпідний профіль – найвищі рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, тригліцеридів відмічається при 3 ступені ГХ. Показано, що в слизовій оболонці стравоходу при поєднаному перебігу GERX і ГХ 1-го ступеня, в порівнянні з ГХ 2-го і 3-го ступенів, відмічається вірогідно вища експресія CD8 і апеліну-12 та значно рідше виявляються ознаки гіперплазії базальних клітин, паракератоза, акантоза, лейкоцитарна і нейтрофільна інфільтрація.

Виявлено, що в порівнянні з пацієнтами з коморбідністю неерозивної рефлюксної хвороби (NERX) і ГХ, при поєднанні ерозивної рефлюксної хвороби (ERX) і ГХ частіше відзначалися порушення добового біоритму САТ і ДАТ, були вірогідно більші показники маси міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) і індексу маси міокарду лівого шлуночка (ИММЛШ), кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДРЛШ), експресії циклооксигенази 2 типу і CD95 та вірогідно нижчий рівень апеліну-12 і експресії CD16. Доведено, що при поєднанні ERX і ГХ значимо частіше, ніж при NERX і ГХ, виявлялися гіперплазія базальних клітин, подовження сполучнотканинних сосочків, дистрофія епітелію, ектазія судин, підслизові крововиливи, акантоз.

Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в розробці моделі прогнозування підвищення ступеня ГХ у хворих з коморбідним перебігом GERX та ГХ та моделі прогнозування розвитку ерозивної форми GERX у хворих з коморбідним перебігом GERX та ГХ, які дозволять провести своєчасно профілактичні заходи прогресування обох хвороб.

патогенезі ГХ, так і ГЕРХ. Описані особливості перебігу ГХ при її поєднанні з ГЕРХ. Розглядається роль нового потужного пептиду апеліну, який впливає на роботу шлунково-кишкового тракту та має кардіологічні та інші аспекти впливу. Здобувач підкреслює, що на сьогоднішній день немає даних про особливості рівнів апеліну-12 у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ в порівнянні з ізольованими ГЕРХ і ГХ. Також невивчені дані стосовно наявності зв'язку між рівнем апеліну-12 і показниками ДМАТ, ехокардіоскопії, добової внутрішньостравохідної рН-метрії, гістоморфологічною характеристикою слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ.

Другий розділ роботи присвячений клінічній характеристиці хворих з поєднанням ГЕРХ і ГХ та їх ізольованим перебігом та методам дослідження. Викладені критерії включення хворих в дослідження, описаний розподіл хворих на групи – кількість хворих в кожній групі, їх вік, стать та тривалість захворювання, наявність у хворих кожної групи абдомінального ожиріння. Докладно описані клінічні прояви ГЕРХ та ГХ, проведено порівняння клінічних проявів захворювання між основною групою та групами порівняння, аналіз гендерних особливостей в групах, клінічні прояви в залежності від ступеня ГХ та форми ГЕРХ. В розділі докладно описані лабораторні, інструментальні та морфологічні методи дослідження, які були використані в роботі, а також статистичні методи дослідження, за допомогою яких проводився аналіз результатів.

Третій розділ присвячений описанню особливостей проявів ГЕРХ та ГХ при їх коморбідності. Описуються особливості показників добового моніторингу артеріального тиску і ехокардіоскопії, добової внутрішньостравохідної рН-метрії. Морфо-гістологічні особливості слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ГХ, як описує дисертант, проявлялися переважанням набряку і дистрофії епітелію, нерівномірної гіпертрофії м'язового шару, вогнищевого склерозу, гіалінозу і звуження просвіту артерій, ектазії венул і артеріол з формуванням

периваскулярних крововиливів. Подібні зміни, що звертає увагу, відзначалися і при відсутності виражених ознак запалення. Також описані імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ГХ.

У четвертому розділі розглядаються особливості ключових патогенетичних механізмів при коморбідності ГЕРХ та ГХ: описуються показники системи ПОЛ-АОЗ в основній групі, гендерні відмінності, залежність показників від тривалості захворювання, при наявності чи відсутності абдомінального ожиріння, показники ліпідного спектру крові. Описані кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОЗ і ДМАТ та ехокардіографічними показниками. Розглядаються рівні метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ГХ, їх гендерні відмінності, вікові особливості, кореляційні зв'язки та зміни рівнів нітритів в плазмі крові в залежності від вираженості метаболічних порушень. Описані кореляційні зв'язки між рівнем нітритів в плазмі крові і середньодобовими показниками САТ і ДАТ, ехокардіоскопії в основній групі та групах порівняння; зв'язки рівня нітритів у плазмі крові та в сечі зі зміною ІМТ; зв'язки між показниками ПОЛ та метаболітами оксиду азоту у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та ГХ та з ізольованою ГЕРХ.

Також в четвертому розділі описані особливості вмісту апеліну-12 у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ГХ та в групах порівняння, його гендерні особливості, зміни вмісту з віком та тривалістю захворювання в групах, зв'язок з абдомінальним ожирінням, зв'язки рівню апеліну -12 з показниками ПОЛ-АОЗ, ліпідного профілю, вплив на формування шлунково-езофагеальних рефлюксів.

З урахуванням отриманих даних про вміст показників ПОЛ – АОЗ, метаболітів оксиду азоту та рівня апеліну-12 дисертантом зроблено висновок про більш сприятливі умови перебігу ГЕРХ та ГХ при їх синтропії, в порівнянні з ізольованою формою ГХ, та менш сприятливі при порівнянні з ізольованою ГЕРХ.

У п'ятому розділі дисертант описує клінічні особливості, зміни ліпідного профілю, рівень апеліну-12, показників ПОЛ-АОЗ, метаболітів оксиду азоту у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ГХ з різним ступенем ГХ. Описано підвищення частоти скарг на нічну печію у пацієнтів основної групи зі зростанням ступеня ГХ. У пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ і ГХ виявлено прогресивне зниження концентрації апеліну-12, поглиблення оксидативного стресу зі збільшенням ступеню ГХ. Виявлені особливості імуногістохімічних показників в біоптатах слизової оболонки стравоходу при різному ступені ГХ.

В шостому розділі висвітлюються особливості перебігу неерозивної та ерозивної форми ГЕРХ при поєднанні з ГХ. Отримані дані дозволили зробити висновок про більш негативний вплив ерозивної форми ГЕРХ на перебіг ГХ, ніж її неерозивної форми. Визначені гістологічні та імуногістохімічні особливості НЕРХ і ЕРХ при їх коморбідності з ГХ. Також висвітлені міжгрупові відмінності поєданого перебігу різних форм ГЕРХ і ГХ від ізольованої рефлюксної хвороби з та без рефлюкс езофагіту.

Сьомий розділ присвячений виділенню прогностичних ознак збільшення ступеня ГХ, що дозволило розробити математичну модель прогнозування збільшення ступеня ГХ при поєданому перебігу її з ГЕРХ. Найбільш інформативними при прогнозуванні ступеня обтяження ГХ у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та ГХ виявилися рівень апеліну-12 в крові та об'єм талії. Також висвітлені фактори, що впливають на розвиток ерозивної форми ГЕРХ, при її поєднанні з ГХ, що також дозволило розробити математичну модель прогнозування розвитку ерозивного езофагіту при поєднанні ГЕРХ і ГХ. Найбільш значущими показниками, які дозволяють прогнозувати можливий перехід неерозивної форми в ерозивну, є концентрація апеліну-12 в плазмі крові, експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту та CD95 в слизовій оболонці стравоходу.

Використання розроблених моделей є дуже доцільним, оскільки воно дозволить своєчасно визначити рівень ризику обваження як ГХ, так і ГЕРХ

при їх коморбидності та підібрати адекватні схеми лікування для того чи іншого пацієнта з метою профілактики ускладнень.

В розділі „Аналіз та узагальнення отриманих результатів” дисертант проводить узагальнення результатів власних досліджень, зрозуміло, детально і вагомо доводить найбільш важливі положення, їх перспективність, пропонує доцільну стратегію, яка дозволить визначити прогноз перебігу ГЕРХ та ГХ при їх коморбидності та своєчасно провести профілактичні заходи для уникнення обтяження захворювань.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам і меті дисертаційної роботи.

Список використаних джерел, вітчизняних та зарубіжних, має глибину не більше 10 років. Робота достатньо ілюстрована малюнками, та діаграмами.

Повнота викладання матеріалів дисертації у працях, опублікованих здобувачем

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових праць, серед яких 17 статей - у фахових наукових виданнях (16 - одноосібно), 4-зарубіжні публікації, 5 - у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних конференцій. Отримано 2 авторських свідоцтва.

Зауваження та запитання

Зауваження торкаються певних стилістичних огріхів, є неприциповими, пов'язуються з оформленням рисунків та окремими помилками текстового плану, що абсолютно не погіршує враження від роботи.

При рецензуванні виникли наступні запитання:

1. Чому для вивчення коморбідної патології Вами обрано саме поєднання ГЕРХ і гіпертонічної хвороби?
2. Що лежить в основі ендотеліальної дисфункції при розвитку ГЕРХ у хворих на ГХ?

3. Які прогностичні критерії мають найбільше прогностичне значення для розробки індивідуальної програми лікування хворих на ГЕРХ в поєднанні з ГХ?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань»..

Дисертаційна робота Гріднева О.Є. «Гастроезофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – «внутрішні хвороби» є кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати у медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, в якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини, а саме розробки способів прогнозування погіршення ступеня гіпертонічної хвороби та розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної хвороби у хворих з коморбідністю їх перебігу на підставі нових наукових даних про клінічно-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології, що має істотне значення для внутрішньої медицини (пункт 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри внутрішньої
медицини №1, клінічної імунології
та алергології ім. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет» МОЗ України



Р.І. Яцишин