

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних цаук, професора Пасієшвілі Людмили Михайлівни на дисертаційну роботу Синельних Вікторії Петрівни «Оптимізація діагностики та лікування супутньої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при гіпертонічній хворобі у ліквідаторів аварії на ЧАЕС на підставі вивчення апеліну-12, інтерлейкінів 1-бета, -6, мелатоніну», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність теми. На сьогодні, за даними чисельних досліджень, у структурі захворюваності, на етапі віддалених наслідків серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС переважають захворювання серцево-судинної системи. Особливістю розвитку сучасної клінічної медицини є факт того, що різні захворювання втрачають свій монозологічний характер та набувають статусу коморбідності. За даними ВООЗ гіпертонічна хвороба (ГХ) спостерігається у 20% всього населення планети, з тенденцією до зростання. У 2018 році в Україні нараховувалось 12,1 млн. людей, у яких було діагностовано ГХ. Це складає 32% Дорослого населення, тобто кожна третя людина серед страждає на ГХ різної форми. Одним з найбільш частих коморбідних станів є поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ГХ. Причинами поліморбідності є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно-спадкований зв'язок або випадкове поєднання захворювань. Ще один механізм розвитку поліморбідності — ятрогенний, при якому довготривале застосування лікарських засобів призводить до виникнення побічної дії, яка пізніше може перейти у самостійне захворювання.

В останнє десятиліття' простежується тенденція до збільшення захворюваності на ГЕРХ серед осіб працездатного віку. На теперішній час в

патогенезі ГХ розглядається роль апеліну та інтерлейкінам, які регулюють стан судинного тонусу, що може відігравати роль і в патогенезі ГЕРХ. Поява сучасних медичних технологій сприяла розробці нових способів діагностики та лікування пацієнтів з ГЕРХ, що протікає на тлі патологій серцево-судинної системи. В літературі триває дискусія щодо низки невирішених питань - таких, як вибір послідовності та обсягу діагностичних досліджень, визначення раціональної лікувальної тактики при даній патології. Незадоволеність результатами лікування спонукає до пошуку нових шляхів терапії ГЕРХ, що протікає на тлі ГХ.

На сучасному етапі аналіз наукових публікацій вказує на те, що інтерес до вивчення якості життя (ЯЖ) постійно зростає. Всім відомо, що здоров'я людини формується й підтримується сукупністю різноманітних факторів повсякденного функціонування. ВООЗ рекомендує розглядати здоров'я як стан повного фізичного, духовного та соціального благополуччя, а не тільки як відсутність хвороб та інвалідності. Приймаючи це до уваги дослідження загальних патогенетичних механізмів ГХ та ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, вивчення їх супутнього перебігу та розробка комплексної корекції є актуальним, що й обумовило дане дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, а саме науково-дослідної роботі кафедри терапії, ревматології і клінічної фармакології «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (№ державної реєстрації - 0110U002441).

Дисертант є виконавцем частини цієї роботи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Автором за допомогою клінічних, лабораторно-інструментальних, соціологічних досліджень у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з ГХ та супутньою ГЕРХ розширені наукові дані щодо виявлення більш тяжкого клінічного перебігу, доказані обмеження

якості життя. Встановлено взаємозв'язок між тяжкістю клінічного перебігу, якістю життя та поєднаною патологією у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з ГХ і супутньою ГЕРХ.

Виявлено вплив поєднаної патології у ліквідаторів аварії на ЧАЕС на структурно-функціональні показники міокарда, стан систолічної та діастолічної функції серця.

На підставі імунологічного аналізу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з ГХ та супутньою ГЕРХ доведено, що поєднання означених захворювань призводить до збільшення концентрації регуляторів кровообігу, моторики та зниження секреції загальних модуляторів біоритмів, ендогенних антиоксидантів. Розширені дані щодо концентрації рівнів маркерів запалення в залежності від нозології у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

Отримані нові дані, які дозволили оптимізувати терапію ГХ з супутньою ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та доведено, що включення до стандартної терапії препарату актовегін в добовій дозі 200 мг внутрішньовенно на протязі 10 днів сприяє зменшенню негативних проявів клінічного перебігу, підвищенню якості життя, зменшенню показників апеліну-12, цитокінової активації, збільшення концентрації мелатоніну, позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда.

Автором уперше розроблена прогностична модель ефективності лікування та виявлена залежність між особливостями клінічного перебігу, ремоделюванням міокарда, регуляторами кровообігу, секреції та моторики, запальними маркерами, якістю життя з урахуванням додаткового застосування актовегіну у ліквідаторів аварії на ЧАЕС хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами проведеного дослідження автором впроваджено в практику включення до плану обстеження ліквідаторів аварії на ЧАЕС хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ апеліну-12, ІЛ-1-бета, ІЛ-6, мелатоніну, що сприяє більшій точності наукових та діагностичних досліджень з використанням в якості маркера їх сироваткову концентрацію, а також маркерів структурно-функціональних змін

міокарда (Гр max E, Гр max A, V max E, V max E/V max, ФС, ДЛП, КСР ЛШ, ТСПШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ), як одних з провідних чинників прогресування неадекватного ремоделювання серця, появи несприятливих геометричних моделей, діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка, що дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я удосконалити лікувальні заходи та зменшити прояви серцевої недостатності. Додаткове анкетування щодо якості життя з використанням опитувальника SF-36 дозволяє дати кількісну характеристику фізичного, емоційного і соціального компоненту у хворих на ГХ, коморбідною з ГЕРХ.

Дисертантом запропонована оптимізація лікування шляхом включення до стандартної терапії у ліквідаторів аварії на ЧАЕС хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ препарату актовегін у добовій дозі 200 мг внутрішньовенно на протязі 10 днів, що сприяє зменшенню негативних проявів клінічного перебігу, підвищенню показників якості життя, зменшенню рівнів апеліну-12, цитокінової активації, збільшенню концентрації мелатоніну, позитивно впливає на структурно-функціональні показники міокарда (Патент України на корисну модель № 1002938 від 25.11.2015р.).

Розроблена автором прогностична модель ефективності лікування сприяє поліпшенню індивідуального підходу, покращенню діагностики, дає можливість науковцям та лікарям загальної практики та сімейної медицини підвищити заходи вторинної профілактики, покращити показники якості життя, знизити ризик ускладнень у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ.

Результати роботи впроваджено на рівні МОЗ України виданням інформаційного листа «Оптимізація медикаментозної терапії гіпертонічної хвороби у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою» № 119 (Київ, 2017), у практичну діяльність терапевтичного та поліклінічного відділень КЗОЗ «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення», терапевтичного відділення КЗОЗ РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КЗОЗ

«Валківська центральна районна лікарня», терапевтичного відділення КЗОЗ «Мерефянська центральна районна лікарня», у навчальний процес при підготовці лікарів-інтернів та слухачів на кафедрі терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Ступень обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Синельник В. П. базуються на достатній кількості клінічних досліджень - 115 ліквідаторів аварії на ЧАЕС, із них 62 пацієнта з гіпертонічною хворобою та супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і 53 пацієнта з ізольованою гіпертонічною хворобою, рандомізації обстежених груп ліквідаторів з використанням сучасних методів обстеження (загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, соціологічні, інструментальні, статистичні) дозволили автору досягнути поставленої мети. На підставі отриманих даних була проведена оптимізація діагностики та лікування, розроблена прогностична модель ефективності лікування, яка сприяє поліпшенню індивідуального підходу, покращенню діагностики, дає можливість підвищити заходи вторинної профілактики, покращити показники якості життя, знизити ризик ускладнень. Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертації підтверджує ілюстративний матеріал та сучасні методи математико-статистичного аналізу.

**Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті.**

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них 6 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України (в тому числі 3 одноосібні), 5 із них у виданнях включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в закордонному журналі (Scopus, Грузія), 1 патент України на корисну модель, 10 тез в матеріалах міжнародних (Лондон) та вітчизняних



науково-практичних конференцій. Публікації та автореферат повністю відповідають основним положенням дисертації.

### **Основний зміст дисертації та його оцінка.**

Дисертаційна робота Синельник В. П. є науковим дослідженням, в якому використані сучасні методи обстеження та лікування ліквідаторів аварії на ЧАЕС з ГХ та супутньою ГЕРХ.

Дисертація написана за класичною формою у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методах дослідження, та розділам власних досліджень висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел літератури. Оформлення дисертації відповідно до встановлених вимог.

В огляді літератури автор розкриває сучасний погляд на спільні ланцюги патогенезу, клінічні та прогностичні особливості ГХ та ГЕРХ. Дисертант вказує на актуальність представленої проблеми, і необхідність проведення дослідження клінічного перебігу, якості життя, особливостей ремоделювання міокарда при ГХ з супутньою ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та визначив вплив ГЕРХ на показники апеліну-12, мелатоніну, ІЛ-1-бета, ІЛ-6 при ГХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, з метою удосконалення методів оптимізації діагностики, прогнозування та лікування даного контингенту.

В другому розділі дисертації детально надані програма, матеріали та методи, які є сучасними та інформативними. При аналізі отриманих даних лікування використовували пакети програм «STATISTICA for Windows 8.0». Методами оцінки нормальності розподілу ознаки з'явилися побудова гістограми розподілу ознаки. Для описової статистики нормально розподілених кількісних ознак використовувалися параметричні методи: обчислення середніх значень і середніх квадратичних відхилень, для кількісних ознак з неправильним розподілом, а також якісних (порядкових і номінальних) ознак використовувалися непараметричні методи обчислення медіан і відповідний інтервал між 75-м і 25-м центилями, метод бінарної логістичної регресії.

В третьому розділі були досліджені особливості клінічного перебігу, показників якості життя у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, які мали ГХ з супутньою ГЕРХ, та аналіз впливу ГЕРХ на ремоделювання міокарда при ГХ.

При порівнянні частоти клінічних проявів встановлено, що у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ виникають частіші скарги на серцебиття та кардіалгію, ніж у хворих лише з ізольованою ГХ,  $p \leq 0,05$ . Показники АТ на момент госпіталізації у хворих основної групи були вищі за величини ДАТ порівняно з ізольованою ГХ ( $p \leq 0,001$ ), відповідно  $101,4 \pm 0,66$  мм.рт.ст та  $96,3 \pm 0,75$  мм.рт.ст. Тобто, приєднання ГЕРХ у пацієнтів з ГХ оказує негативний вплив на перебіг захворювання у ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

При аналізі ЯЖ доведено, що у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з поєднаною патологією показник шкали болю (ВР) був нижче на 63,5%, показник загального стану здоров'я (GH) нижче на 22,1% та їх якість життя знаходилася в межах мінімального рівня. Тобто, такі хворі мають більше обмежень порівняно з особами на ізольовану ГХ.

Доведено, що поєднання ГХ з ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС призводить до підвищення показників структурно-функціонального стану серця у порівнянні з показниками ізольованої ГХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, що вказує на подальше неадекватне ремоделювання, погіршення насосної, систолічної та діастолічної функції серця.

В четвертому розділі проаналізовані особливості рівнів апеліну-12, мелатоніну, інтерлейкінів (1-бета, -6) та визначена залежність концентрації даних показників в залежності від нозологій. При порівнянні досліджених груп встановлено, що у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з ГХ та супутньою ГЕРХ рівень апеліну статистично достовірно вище в порівнянні з групою пацієнтів на ізольовану; а вміст мелатоніну - статистично достовірно нижче.

Одночасно автором роботи встановлено достовірні розбіжності в показниках цитокінового спектру крові як по відношенню до контролю, так і між групами. Тобто, наявність двох нозологічних форм сприяє поглибленню

змін у досліджених показниках, що забезпечить більш тривалий процес лікування таких хворих.

В п'ятому розділі представлено удосконалення методики лікування ГХ з супутньою ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС шляхом додаткового включення в стандартну терапію актовегіну. Показано, що при додаванні актовегіну до стандартної схеми лікування, статистично достовірно покращуються основні показники центральної кардіогемодинаміки, відбувається зниження вмісту апеліну-12 сироватки крові, збільшується рівень середнього показника мелатоніну. Встановлено позитивний вплив актовегіну на показники ІЛ-1-бета та ІЛ-6.

В шостому розділі на основі логіко-статистичного аналізу гемодинамічних показників, сироваткових рівнів апеліну, інтерлейкінів, мелатоніну, особливостей ремоделювання серця, якості життя та особливостей клінічного перебігу ГХ з супутньою ГЕРХ розроблено прогностичну математичну модель, яка дозволяє на підставі оцінки сукупності клінічних, клініко-інструментальних, клініко-лабораторних, психосоціальних критеріїв з високим ступенем ймовірності прогнозувати ефективність лікування ГХ у пацієнтів із супутньою ГЕРХ із додатковим застосуванням актовегіну.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» на основі проведених клінічних досліджень були підведені підсумки проведеної роботи та порівняння власних даних з даними літературних джерел.

Висновки та практичні рекомендації дисертації відображають в повному обсязі її зміст, а також відповідають поставленій меті та завданням.

Список використаної літератури оформлений у відповідності з бібліографічними вимогами.

Принципових зауважень по суті роботи немає. Однак є окремі стилістичні та орфографічні недоліки. Дисертація перевантажена не завжди доречними скороченнями, що заважає, певною мірою, сприймати її зміст.

В главі «Матеріали та методи дослідження», мабуть, не мало сенсу детально виписувати окремі складові дослідження.



Однак, наведені зауваження не є принциповими і в ніякому разі не впливають на її актуальність та зміст.

В процесі рецензування роботи виникли деякі **запитання**.

- Чому в процесі роботи було вибрано саме визначення апеліну-12 в сироватці крові?

- Чому саме актовегін був Вами включений в додаткову терапію ГХ з супутньою ГЕРХ у ліквідаторів аварії на ЧАЕС?

- Як на Вашу думку, чи є доцільним проводити повторні курси терапії актовегіном і як часто? Що в такому разі є показанням до їх призначення?

**Висновок.** За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтуванням та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій, дисертація Синельник Вікторії Петрівни «Оптимізація діагностики та лікування супутньої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при гіпертонічній хворобі у ліквідаторів аварії на ЧАЕС на підставі вивчення апеліну-12, інтерлейкінів 1-бета, -6, мелатоніну», яка виконана під керівництвом професора Опаріна О.А., повністю відповідає пункту 11 «Порядок присудження наукових ступенів», затверджених Постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 та від 19.08.2015 року №656, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук), а її автор Синельник В.П. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю за 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри загальної практики –

сімейної медицини та внутрішніх хвороб

Харківського національного медичного університету



Пасієшвілі Л. М.