

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, директора
ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,

Фадєєнко Галини Дмитрівни

на дисертаційну роботу Тонкіх Дар'ї Олександрівни на тему
«Роль адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при
гастроезофагеальній рефлюксній хворобі із супутнім ожирінням
та їх корекція в осіб молодого віку» подану до захисту в спеціалізовану вчену
раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті
МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Актуальність. Поширеність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) в Україні, як і в усьому світі, неупинно зростає в осіб різних вікових груп, зокрема – молодого віку. Разом з тим можна відмітити збільшення захворюваності на ГЕРХ із коморбідною патологією, в тому числі з ожирінням, яке обтяжує перебіг ГЕРХ.

В численних дослідженнях було показано зв'язок ожиріння з ризиком виникнення ГЕРХ, чому може сприяти підвищена схильність до виникнення анатомічних порушень - діафрагмальних кил і механічного пошкодження гастроезофагеального з'єднання, що виникає на тлі підвищеного інтрагастрального тиску у пацієнтів з ожирінням. Але останні дослідження підтверджують, що вивільнення гормонів жирової тканини - адипокінів при абдомінальному вісцеральному ожирінні може бути більш важливим у розвитку ГЕРХ, ніж механічні фактори. Поглиблене вивчення ролі адипокінів у формуванні моторно-секреторних порушень при ГЕРХ з поєднаним ожирінням має великий науково-практичний інтерес в практичному застосуванні та дозволить оптимізувати діагностику та лікування.

Наукова новизна дисертаційної роботи

Було вперше встановлено роль адипокінів у формуванні моторних порушень у хворих на GERX із супутнім ожирінням в осіб молодого віку, підтверджено зв'язок між підвищенням рівню вісфатину, збільшенням товщини стінки стравоходу та діаметру стравохідного отвору діафрагми. Було доповнено уявлення щодо патогенетичної ролі вісцерального ожиріння у формування GERX із супутнім ожирінням, що полягає у комплексному впливі супутнього ожиріння, у вигляді як механічних факторів впливу вісцеральної жирової тканини, так і в ролі адипокінів на стан специфічного запального процесу у слизовій стравоходу.

Встановлено, що у хворих на GERX осіб молодого віку із супутнім ожирінням має місце дисбаланс рівня адипокінів, що проявляється у зниженні рівня протективного адипокіну — адипонектину та у підвищенні рівня прозапального адипокіну — вісфатину.

Підтверджено взаємозв'язок психосоматичних порушень, що проявляються зокрема збільшенням рівня депресії та тривожності у таких хворих. Розширено дані про особливості оксидативного стресу у хворих на GERX із супутнім ожирінням та без супутньої патології молодого віку, що проявляються у підвищенні рівня відповідних показників.

Отримано наукові дані щодо впливу препаратів мелатоніну на показники моторно-евакуаторних порушень стравоходу у хворих на GERX із супутнім ожирінням. Показано ефективність поєданого застосування стандартної схеми лікування та додаткового призначення препаратів мелатоніну, особливо у хворих з вираженими клінічними проявами та порушеннями сну.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертацію виконано у межах науково-дослідних робіт кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», (№ держреєстрації - 0110U002441).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, а також достовірність отриманих результатів.

В роботі використані сучасні методи дослідження: загальноклінічні, клініко-лабораторні, антропометричні, психологічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні, за допомогою яких було обстежено достатню кількість - 110 хворих на ГЕРХ. Це дозволило автору отримати достовірні дані і обґрунтувати положення, висновки і практичні рекомендації.

Наукові положення та висновки, представлені в дисертаційній роботі відповідають цілям і завданням дослідження.

Практичне значення результатів дослідження.

Обґрунтовані доцільності використання ультразвукових методів дослідження та визначення ТСС, ДСОД, ТС в нижній третині та наявність ГЕР в якості скринінгового методу у хворих на ГЕРХ молодого віку із супутнім ожирінням зі скаргами на запеклу печію.

Було підтверджено доцільність використання опитувальника GERD-Q та шкали Лайкерта для ефективно оцінки враженості клінічних проявів. В межах комплексної діагностики у пацієнтів з вираженими клінічними проявами ГЕРХ із супутнім ожирінням проведення оцінки психосоматичного стану за допомогою опитувальника депресії Бека, тесту діагностики самооцінки рівня тривожності Спілбергера — Ханіна, тесту самооцінки тривоги Шихана дозволяє лікарям закладів охорони здоров'я розробити

персоніфікований підхід до лікування. Використання опитувальника якості життя ВООЗ, що дозволяє підвищити якість оцінки динаміки лікування хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням.

Обґрунтовано доцільність призначення препарату мелатоніну, що сприятиме підвищенню ефективності лікування та поліпшенню якості життя хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням.

Результати проведеного дослідження були впроваджені в практику КЗОЗ «Обласний госпіталь ветеранів війни», Харківської міської студентської лікарні, ННМК «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, а також використовуються в навчальному процесі при підготовці лікарів-інтернів та студентів на кафедрі терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 18 наукових працях. З них 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 — одноосібно, 3 статті в зарубіжних журналах, 2 статті в журналах, що входять до наукометричної системи Scopus, 2 деклараційних патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 9 тез у матеріалах конгресів та наукових конференцій.

Всі основні матеріали дослідження, наведені в дисертаційній роботі, містяться в авторефераті.

Характеристика змісту дисертації, зауваження щодо її оформлення

Дисертаційна робота написана згідно традиційного плану і складається зі вступу, 1 розділу — огляду літератури, 2 розділу — опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертація викладена на 173 сторінках та проілюстрована 12 таблицями, 15 малюнками та 4 фотографіями. Список використаних джерел складається із 269 найменувань (з яких 222 — латиницею).

По всім ознаками відповідає вимогам ДАК України до подібних робіт.

У вступі висвітлено актуальність теми, визначено мету і завдання дослідження, показаний зв'язок роботи з науковими програмами, темами; чітко сформульовані завдання дослідження, його об'єкт і предмет; приведені методи дослідження; показана наукова новизна отриманих результатів і їх практичне значення; приведений перелік публікацій, в яких були викладені результати досліджень і апробовані основні положення роботи.

В першому розділі "Огляд літератури", який складається з 5 підрозділів, викладені дані про сучасний погляд на проблему GERX із супутнім ожирінням, розглянуті патофізіологічні та клінічні аспекти GERX із супутнім ожирінням в осіб молодого віку; наведено сучасні дані про взаємозв'язок жирової тканини з виникненням GERX. Також приділено увагу впливу GERX на якість життя хворих.

Проведений аналіз літератури дозволив виявити низку питань, що потребують більш глибокого дослідження, а саме: самостійна роль вісцеральної жирової тканини та продуктів її секреції (адипокінів) у формуванні GERX в осіб молодого віку, вплив показників ПОЛ на формування запальних процесів в стравоході, вплив адипокінів на формування моторно-евакуаторних порушень у хворих на GERX із супутнім ожирінням, удосконалення способу лікування GERX.

У розділі "Матеріали та методи дослідження" наведені методи, які використовувались для проведення дослідження, описані методики обстеження, оцінки показників якості життя, схеми лікування хворих, які були розроблені та використовувалися під час дослідження, методи клініко-

статистичного та інформаційного аналізу. Представлена детальна клінічна характеристика хворих.

У 3 розділі, який складається з 5 підрозділів, наведені особливості клінічного перебігу, метаболічного статусу та моторно-евакуаторних порушень у хворих на ГЕРХ.

Перший підрозділ присвячений анамнестичній характеристиці хворих та особливостям клінічних проявів ГЕРХ. Так, у хворих на ГЕРХ із коморбідним ожирінням виявилися вираженими відрижка, регургітація та дисфагія у порівнянні з групою хворих на ГЕРХ без супутньої патології. У ході дослідження за допомогою діагностичного опитувальника Gerd-Q було виявлено більш виражений вплив ГЕРХ на життя хворих із супутнім ожирінням, який у перш чергу проявлявся у виникненні проблем зі сном, що може в подальшому впливати на зміну якості життя хворих із супутнім ожирінням.

Другий підрозділ містить дані про особливості розподілу вісцеральної жирової тканини у хворих на ГЕРХ, які були виявлені за допомогою ультразвукових методів дослідження. Таким чином, показники товщини підшкірної та вісцеральної жирової тканини були достовірно вищі в групі хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням у порівнянні з групою хворих на ГЕРХ без супутнього ожиріння та контрольною групою. Також відмічалось превалювання вісцерального типу ожиріння у більшості хворих на ГЕРХ із супутньою патологією.

У третьому підрозділі розглянуті особливості моторно-евакуаторних порушень у хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням та без супутньої патології. Підчас вивчення секреторних порушень, було визначене достовірне зниження показників рН в корпусі шлунка та у нижній третині стравоходу у хворих на ГЕРХ без супутньої патології у порівнянні з основною групою.

За допомогою ультразвукових методів дослідження була виявлена достовірна різниця в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу, товщини стравоходу в нижній третині між групою хворих на GERX із супутнім ожирінням та групою хворих на GERX без супутньої патології

Четвертий підрозділ присвячений особливостям показників секреторної активності жирової тканини (а саме, адипонектину та вісфатину), ліпідного обміну у хворих на GERX в залежності від наявності супутнього ожиріння. Рівень ХС ЛПНЩ у хворих на GERX із супутньою патологією був достовірно вищий порівняно з групою хворих на GERX. Рівень прозапального адипокіну (вісфатину) був достовірно більшим у групі хворих на GERX із супутнім ожирінням порівняно з групою хворих на GERX та контрольною групою, в свою чергу — рівень адипонектину був достовірно меншим.

П'ятий підрозділ присвячений аналізу активності показників оксидативного стресу та антиоксидантних систем у хворих на GERX із супутнім ожирінням. Рівень антиоксидантної активності в групі хворих на GERX із супутнім ожирінням виявився достовірно меншим ніж у групі хворих на GERX без супутньої патології, що проявлялося в зменшенні рівня супероксиддисмутази. Рівень оксидативного стресу, який оцінювався за рівнем ТБК-активних речовин, був достовірно меншим у групі контролю порівняно з групами хворих на GERX.

Четвертий розділ складається з 2 підрозділів та містить дані про особливості психосоматичного та вегетативного стану, показників якості життя хворих на GERX згідно опитувальника ВООЗ. Перший з підрозділів присвячений особливостям тривожних порушень та ознакам депресії в осіб, хворих на GERX. Дослідження показало, що серед хворих на GERX із супутньою патологією був виражений рівень депресії та він був вірогідно вищим, ніж у групі хворих на GERX без супутньої патології. В групі хворих на GERX без супутнього ожиріння в середньому відмічався помірний рівень

депресії. Рівень депресії у хворих на ГЕРХ був вірогідно вище, ніж у здорових осіб.

Рівень самооцінки тривоги у хворих на ГЕРХ був підвищеним і вірогідно вищим у порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів з супутнім ожирінням було виявлено превалювання впливу симпатичної нервової системи, в другій групі у пацієнтів без супутнього ожиріння - парасимпатичної нервової системи. Другий підрозділ містить інформацію про вивчення показників якості життя хворих за допомогою опитувальника ВООЗ. Достовірне зниження якості життя хворих на ГЕРХ порівняно з групою контролю відмічалось згідно всіх шкал опитувальника. Більш виражене зниження якості життя було у групі хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням порівняно з групою хворих на ГЕРХ без супутньої патології.

Порівняльна характеристика ефективності лікування хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням та без супутньої патології представлена у п'ятому розділі дисертаційної роботи. Представлене порівняння стандартної схеми лікування, що містить інгібітор протонної помпи та прокінетичний препарат, та схеми з додатковим призначенням препарату мелатоніну та їх вплив на моторно-евакуаторну функцію, динаміку психовегетативних порушень, особливості обміну адипокінів та показників якості життя. За допомогою проведеної оцінки ефективності лікування, обґрунтовано раціональність призначення препаратів мелатоніну, їх вплив на якість життя хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням.

Завершує дисертаційну роботу розділ "Аналіз і узагальнення результатів", який узагальнює основні положення та висновки, представлені в розділах роботи.

Основні положення автореферату ідентичні положенням дисертації і повністю відбивають зміст роботи.

Недоліки та зауваження. Принципових недоліків у дисертаційній роботі немає, але слід зазначити окремі зауваження під час рецензування:

1. Недостатньо посилань на літературні джерела останніх років – лише 22% за останні 5 років; понад 70% – понад 5 років.
2. Не наведено клінічні приклади, хоча вони б краще ілюстрували роботу
3. Висновки роботи мали б мати не тільки якісні, а й мати кількісні значення

Проте ці зауваження не є принциповими та не зменшують наукового та практичного значення дисертаційної роботи Тонкіх Д.О.

Також бажано в якості дискусії отримати відповіді на наступні питання, що виникли під час ознайомлення з роботою:

1. Чи враховували Ви своїх дослідженнях вплив куріння у обстежених?
2. Чому не визначався рівень мелатоніну перед призначенням препарату мелатоніну?
3. Чи потрібні повторні курси призначення мелатоніну, як що так – то коли?

Висновок

Дисертаційна робота Тонкіх Дар'ї Олександрівни «Роль адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при гастроезофагеальній рефлюксії хвороби із супутнім ожирінням та їх корекція в осіб молодого віку» є завершеною науковою працею, актуальною, виконаною з використанням сучасних методів досліджень та статистичної обробки даних, в якій обґрунтовані та доказані наукові положення, що вирішують конкретну наукову задачу — підвищення ефективності рівня діагностики та терапії ГЕРХ із супутнім ожирінням в осіб молодого віку шляхом вивчення впливу рівня адипокінів та показників оксидативного стресу на формування моторно-евакуаторних та психосоматичних порушень, специфічних змін у якості життя хворих і розробка методів їх патогенетичної корекції.

За своєю актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів дисертаційна робота Тонких Дар'ї Олександрівни «Роль адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі із супутнім ожирінням та їх корекція в осіб молодого віку» відповідає вимогам п.11 «Положення про присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за №567, а її автор заслуговує присудження ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

Директор ДУ «Національний інститут терапії

імені Л. Т. Малої НАМН України»

доктор медичних наук, професор



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА

“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

ВІРНО

Посада ст. і. к. м. з катедри

Підпис Г. Д. Фалесенко

“ ” 20 р.