

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук Рудика Юрія Степановича на дисертаційну роботу Тонкіх Дар'ї Олександрівни на тему «Роль адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при гастроєзофагеальній 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 доктора філософії (кандидата медичних наук) за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.**

**Актуальність.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є актуальною медичною проблемою в Україні та світі. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання частоти ГЕРХ із супутнім ожирінням, цьому можуть сприяти зменшення фізичної активності та формування згубних харчових звичок серед людей молодого віку. Зокрема, у численних дослідженнях було показано зв'язок ожиріння із ризиком виникнення ГЕРХ. При вісцеральному ожирінні йде вивільнення різноманітних гормоноподібних речовин (адипокінів), які мають вплив на формування хронічного запального процесу. На теперішній час розглядається роль окремих адипокінів у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, бо завдяки своїм властивостям вони можуть впливати як на формування моторних порушень, так і грати роль у виникненні хронічного запалення у слизовій нижньої третини стравоходу. Тому робота Тонкіх Дар'ї Олександрівни, що присвячена вивченню ролі адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при ГЕРХ із супутнім ожирінням та їх корекції в осіб молодого віку, є актуальною та має науково-практичний інтерес.

**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).

**Наукова новизна дисертаційної роботи.** Автором було вперше встановлено роль адипокінів у формуванні моторних порушень у хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням в осіб молодого віку, підтверджено зв'язок між підвищенням рівня вісфатину, збільшенням товщини стінки стравоходу та діаметру стравохідного отвору діафрагми.

Також було доповнено уявлення щодо патогенетичної ролі вісцерального ожиріння у формування ГЕРХ 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 ГЕРХ 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.

Автором дисертаційної роботи було 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 ГЕРХ 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 ГЕРХ 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.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, а також достовірність отриманих результатів.** Наукові положення, висновки та рекомендації, представлені в дисертаційній роботі відповідають цілям і завданням дослідження та базуються на обстеженні достатньої кількості клінічних досліджень (110 пацієнтів, хворих на ГЕРХ, з яких 70 — хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням). В роботі використані сучасні методи дослідження: загальноклінічні, клініко-лабораторні, антропометричні, психологічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні.

**Практичне значення результатів дослідження.** За результатами проведеного дослідження автором була обґрунтована доцільність 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.

Дисертантом було підтверджено доцільність використання опитувальника GERD-Q та шкали Лайкерта для ефективної оцінки вираженості 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.

Автором 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 кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За темою дисертаційної роботи було опубліковано у 18 наукових праць: 7 статей у фахових виданнях, які рекомендовані МОН України, 1 стаття — одноосібно, 3 статті в зарубіжних журналах (з них 2 статті в журналах наукометричної системи Scopus), 2 деклараційних патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 9 тез у матеріалах конгресів та наукових конференцій.

Основні матеріали дослідження, наведені в дисертаційній роботі, містяться в авторефераті.

**Характеристика змісту дисертації, зауваження щодо її оформлення.** Дисертаційна робота Тонкіх Д. О. є науковим дослідженням, в якому використані сучасні методи обстеження та лікування хворих на ГЕРХ. Робота написана за класичною формою та у відповідності до вимог, що висуваються до дисертаційних робіт, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках, доповнена 12 таблицями, проілюстрована 15 малюнками та 4 фотографіями. Список використаних джерел містить 269 найменувань (з яких 222 — латиницею).

За всіма ознаками відповідає вимогам ДАК України до подібних робіт.

У вступі дисертант акцентує увагу на актуальності обраної теми, зазначає мету роботи, завдання дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, темами, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження. Досить чітко формулюється наукова новизна та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ роботи присвячений огляду літератури за темою дослідження. Розділ складається з 5 підрозділів. Автор висвітлює дані про сучасний погляд на проблему GERX у поєднанні з супутнім ожирінням. Огляд літератури містить сучасну інформацію про патофізіологічні та клінічні аспекти GERX із супутнім ожирінням в осіб молодого віку, про взаємозв'язок жирової тканини з виникненням GERX.

Другий розділ наводить матеріали та методи, які були використані автором при проведенні дослідження та є сучасними та високоінформативними. У розділі досить детально були описані методики обстеження, методики оцінки показників якості життя за допомогою опитувальників, зазначені схеми лікування хворих, методи статистичного аналізу.

Розділ 3 містить результати власних досліджень та складається з 5 підрозділів. Розкрита характеристика анамнезу хворих, особливості клінічних проявів GERX. Стаж захворювання серед хворих становив від 1 до 5 років. Достовірно більшу кількість хворих із стажем GERX 4-5 років відмічали у групі хворих на GERX із супутнім ожирінням. У хворих на GERX із ожирінням були більше вираженими відрижка, регургітація та дисфагія у порівнянні з групою хворих на GERX без супутньої патології. У ході дослідження за допомогою діагностичного опитувальника Gerd-Q було

виявлено, що кількість балів у групі хворих із супутнім ожирінням була достовірно вища як за загальною шкалою опитувальника, так і за питаннями «впливу» GERX на повсякденне життя. Це може свідчити про більш виражений вплив GERX на життя хворих із супутнім ожирінням, який у першу чергу проявлявся у виникненні проблем зі сном, що може в подальшому впливати на зміну якості життя хворих із супутнім ожирінням.

Під час оцінки розподілу жирової тканини були виявлені певні закономірності. ТПЖ і ТВЖ були достовірно вищі в групі хворих на GERX із супутнім ожирінням порівняно з групою хворих на ізольовану GERX та контрольною групою. Також у більшості хворих на GERX із супутнім ожирінням визначався вісцеральний тип ожиріння. Була виявлена достовірна різниця в показниках ДСОД, ТСС й ТС у нижній третині між групою хворих на GERX із супутнім ожирінням та групою хворих на GERX без супутньої патології. Установлена достовірна різниця між показниками хворих на GERX в обох групах та контрольною групи. За допомогою імуноферментного аналізу було встановлено, що рівень вісфатину був достовірно більшим, а рівень адипонектину достовірно меншим у групі хворих на GERX із супутнім ожирінням порівняно з групою хворих на GERX та контрольною групою. Рівень вісфатину був достовірно вищим у групі хворих на GERX порівняно з контрольною групою. Під час вивчення стану системи ПОЛ-АОЗ було визначено, що рівень СОД у групі хворих на GERX із супутнім ожирінням виявився достовірно меншим, ніж у групі хворих на GERX без супутньої патології, а також рівні СОД у хворих обох груп достовірно відрізнялися від показників у групі контролю. У рівнях ГПО не було виявлено статистично значущих відмінностей між показниками хворих на GERX та показниками контрольною групи. Рівень ТБК-активних речовин був достовірно меншим у групі контролю порівняно з групами хворих на GERX із супутнім ожирінням та без супутньої патології.

Розділ 4 містить 2 підрозділи, які були присвячені результатам дослідження психосоматичного та вегетативного стану пацієнтів та вивченню показників якості життя хворих на ГЕРХ. Таким чином було виявлено, що серед хворих на ГЕРХ із супутньою патологією був виражений рівень депресії. В групі хворих на ГЕРХ 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. Дисертантом було виявлено зниження якості життя хворих на ГЕРХ порівняно з групою контролю. Більш виражене зниження якості життя було у групі хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням порівняно з групою хворих на ГЕРХ без супутньої патології.

Розділ 5 містить інформацію щодо ефективності лікування хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням. Під час проведення динамічного нагляду хворих було оцінено ефективність застосування схеми лікування ГЕРХ, згідно з якою окрім стандартного застосування ІПП та прокінетичного препарату додатково призначався препарат мелатоніну, після чого здійснювалася якісна й кількісна оцінка клінічної компенсації та визначалася ефективність лікування.

В останньому розділі дисертаційної роботи автором представлені аналіз і узагальнення результатів, у розділі на основі проведеного дослідження представлені підсумки проведеної роботи та порівняння отриманих даних з інформацією з відкритих літературних джерел.

Висновки та практичні рекомендації відображають у повному обсязі зміст дисертаційної роботи та відповідають поставленим меті та завданням. Основні положення автореферату відповідають положенням дисертації.

**Недоліки та зауваження:** Принципових зауважень стосовно суті роботи немає. Проте є окремі стилістичні та орфографічні недоліки, дисертація

перевантажена скороченнями у деяких підрозділах. Бажаним було б навести клінічний приклад для більш повного розкриття результатів роботи. Вказані недоліки та зауваження не зменшують наукового та практичного значення дисертаційної роботи Тонкіх Д. О

В процесі ознайомлення з роботою виникли наступні запитання:

1. Чому в процесі роботи було вибрані саме такі адипокіни?
2. Чому мелатонін був включений до додаткової схеми терапії у хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням?
3. Чи були виявлені гендерні особливості у рівнях адипокінів?

**Висновок.** За своєю актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів, обґрунтуванням висновків дисертаційна робота Тонкіх Дар'ї Олександрівни «Роль адипокінів у формуванні моторно-секреторних розладів при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі із супутнім ожирінням та їх корекція в осіб молодого віку» відповідає вимогам пункту 11 «Положення про присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 та від 19 серпня 2015 №656, а її автор заслуговує присудження ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,  
завідувач відділу клінічної фармакології та  
фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії

імені Л. Т. Малої НАМН України»

доктор медичних наук



Рудик Ю. С.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА	
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ	
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ	
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"	
ВІРНО	
Посада	ст. н.с. /кадрів
Підпис	А. Д. Д. Рудик
" 09 "	10 20 19р.