

ВІДГУК

офіційного опонента професора ДОРОФЄЄВА АНДРІЯ ЕДУАРДОВИЧА на дисертаційну роботу ПАСІЄШВІЛІ Тамари Мерабівни «Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом», що подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна

Актуальність теми

Коморбідна патологія є характерною ознакою медицини ХХІ століття. Особливу актуальність вона набуває у осіб молодого віку, адже на її тлі відбувається фізичне та психоемоційне становлення особистості, формується здоров'я нації. Студентство, а саме даний прошарок населення був обстежений дисертанткою, відрізняється особливостями способу життя (активне проведення часу у вечірні та нічні години, гострі та хронічні стреси під час екзаменаційних сесій, харчові недбалості тощо), тому дослідження механізмів ініціації, формування та хронізації неінфекційних захворювань у даних осіб є нагальною потребою медичної науки та практики.

Здобувачкою достеменно розглянуто коморбідний перебіг автоімунного тиреоїдиту (АІТ) та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), двох надзвичайно розповсюджених в популяції захворювань, високу поширеність яких слід очікувати і серед студентів. Даний вибір ґрунтується на науковому припущенні дисертантки про наявність в молодіжному середовищі передумов для розвитку захворювань травного тракту на тлі автоімунного запалення, що обумовлює вивчення означеної коморбідності шляхом оцінки можливих патогенетичних ланок обох нозологій.

Зазвичай, у молодих осіб переважають складні для діагностики малосимптомні і приховані форми хвороби. Дана проблема ще більше посилюється зміною класичного клінічного перебігу внаслідок «взаємодії» компонентів коморбідного комплексу ГЕРХ та АІТ. Все це надає актуальності пошуку нових інформативних критеріїв ранньої діагностики та обумовлює необхідність прогнозування перебігу цього коморбідного стану й профілактики ускладнень. Отже, дослідження Пасієшвілі Тамари Мерабівни, метою якого було оптимізація ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі ідентифікації патогенетичних біомаркерів системного автоімунного запалення, індикаторів та модуляторів оксидантного стресу, компонентів системи антиоксидантного захисту, вегетативного та психоемоційного стану у осіб молодого віку, є украй необхідним для сучасної медичної науки і практики, зокрема, в царині внутрішніх хвороб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (номер державної реєстрації 0110U002441). Здобувачка є співвиконавцем даної теми.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків дисертаційної роботи

Достовірність наукових положень, отриманих результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій, які винесено на захист, обумовлена раціонально обраним комплексом методологічних підходів до вирішення поставлених завдань та досягнення мети, достатнім за обсягом клінічним

матеріалом, використанням сучасних методів обстеження та інструментів статистичної обробки отриманих даних.

Дослідженням було охоплено 207 осіб – студентів навчальних закладів м. Харкова, яких було розділено на три групи: 1-у (основну) склали 120 хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Також було сформовано дві групи співставлення: 45 хворих на ізольовану ГЕРХ та 42 особи з ізольованим АІТ. Для контролю були використані результати обстеження 20 практично здорових студентів. Всі групи були репрезентативні одна іншій за основними ознаками. Використовувались загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні, соціологічні, інструментальні, морфологічні, статистичні методи збору та обробки інформації.

Отримані дані були ретельно систематизовані, співставлені та проаналізовані. Статистичну обробку проведено з використанням методів варіаційної статистики за допомогою ліцензійного програмного забезпечення Statistica Basic Academic 13 for Windows En. Алгоритм диференціальної діагностики було побудовано на основі методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу.

Висновки та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані результатами досліджень та являють собою логічне завершення роботи.

Наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення

Науково-практична новизна та значущість дослідження полягає у тому, що дисертанткою була розроблена концепція прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі визначення проявів оксидантного стресу, маркерів автоімунного запалення, дисбалансу компонентів антиоксидантної системи, вегетативної дисфункції та психоемоційних порушень у осіб молодого віку. Також було встановлено несприятливий клінічний фенотип ГЕРХ у молодих осіб при коморбідності з АІТ. Здобувачка визначила, що у обстежених хворих наявні прояви вегетативної дисфункції, асоціація симпатикотонії, парасимпатикотонії з

симптомами ГЕРХ та морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу, переважання ваготонії при наявності ерозивного процесу. Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ супроводжувався високим рівнем особистісної та ситуаційної тривожності, які є преморбідною основою формувань соматогенії та обумовлюють резистентність хворих до терапії.

Уперше встановлено роль активації циркулюючого біомаркеру інфламасом каспази-1 у хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ, що свідчить про роль автоімунного компонента в коморбідному комплексі. Доведено існування зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів (інтерлейкин-1 β та інтерлейкин-18), які утворюються внаслідок протеолітичної дії каспази-1 та клінічними проявами захворювань. Встановлено роль інтерлейкину-1 β , інтерлейкину-18 та фактору некрозу пухлин- α в формуванні морфологічних змін стравоходу.

Уперше у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ комплексно досліджено стан антиоксидантної системи за рівнем загальної антиоксидантної активності, складових глутатіонової системи та мітохондріальної супероксиддисмутази. Виявлений дисбаланс у змінах показників позаклітинного та клітинного походження, пригнічення захисту на рівні первинної ланки з залученням адаптивної реакції на мітохондріальному рівні, розглянуто як патогенетичну ланку формування ушкодження стравоходу при патології щитовидної залози і прогностичний фактор стосовно формування обтяженого перебігу коморбідної патології ГЕРХ та АІТ. Доповнено дані щодо ролі 8-ізопростану як індикатора акумуляції вільних радикалів. Уперше у даних хворих виявлено підвищення експресії мітохондріальної супероксиддисмутази 2, яка бере участь в неспецифічному захисті тканин від стресорів, в тому числі фактору некрозу пухлин- α .

Виявлено наявність кореляційних зв'язків між результатами анкетування за опитувальником GerdQ та показниками системного запалення й антиоксидантного захисту.

Уперше встановлено залежність між клінічною маніфестацією ГЕРХ та АІТ й активністю білка Клото. Збільшення рівня останнього у даних хворих є компенсаторною реакцією системи неспецифічного захисту в молодому віці.

Уперше розроблено модель прогнозування тяжких ступенів езофагіту на основі визначення таких біомаркерів, як 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-18, фактор некрозу пухлин- α , загальна антиоксидантна активність, глутатіон відновлений, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

Прикладне значення отриманих результатів чітко відображене в практичних рекомендаціях, які подані авторкою. Вони являють собою впорядкований комплекс діагностичних заходів, спрямованих на раннє виявлення захворювань, профілактику ускладнень, моніторинг та прогнозування тяжкого перебігу, контроль ремісії та персоніфікацію лікувального процесу у пацієнтів молодого віку з ГЕРХ та АІТ.

Структура і зміст дисертації, дотриманість діючих вимог щодо оформлення дисертації та автореферату

Дисертаційну роботу викладено на 361 сторінці машинопису, вона побудована за класичною схемою й складається із вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 8 підрозділів власних досліджень, результатів та узагальнення дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 496 джерел, з них – 44 кирилицею та 452 латиницею. Дисертацію ілюстровано 69 таблицями та 61 рисунком.

«ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ» складається з трьох підрозділів, які відповідають поставленій меті та логічно пов'язані між собою. Авторка аналізує літературні дані щодо ролі системного запалення та оксидативного стресу в етіопатогенезі ГЕРХ, особливостей механізмів формування АІТ та питання поєднаного перебігу даних нозологій. Використано переважно літературу останніх 7 років. На базі аналізу джерел літератури дисертантка

аргументовано визначає недостатньо вивчені та дискусійні аспекти з вказаної проблематики, на основі яких обґрунтовано мету і задачі власних досліджень.

«МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ», які були задіяні при виконанні роботи представлено в двох підрозділах («Клінічна характеристика хворих» та «Методи дослідження»). В них вказано на критерії включення та виключення з дослідження, надано детальну характеристику обстежених хворих, їх розподіл по групам. Також детально викладено дані щодо використаних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Результати комплексного обстеження пацієнтів, їх оцінка та інтерпретація подані в розділі «РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ», який складається з 8 підрозділів.

В 1-ому підрозділі «Клінічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих хворих з супутнім аутоімунним тиреоїдитом» встановлено, що основною скаргою означених хворих була печія, значно рідше турбували болі в епігастральній ділянці, дисфагія та нудота. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ. При поєднанні ГЕРХ та АІТ реєструвалися більш тяжкі стадії езофагіту (стадії В та С) проти групи порівняння з ізольованою ГЕРХ, де більшість хворих складали пацієнти зі стадією А. Також, у осіб з ізольованою ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ спостерігалось обумовлене запаленням збільшення показників товщини стінки стравоходу, діаметру стравохідного отвору діафрагми та товщини стінки стравоходу у його нижній третині порівняно з контролем. Показники рН шлункового соку були достовірно нижче в усіх відділах шлунку та стравоходу при порівнянні з результатами контролю, як у групі з поєднаною патологією, так і в групі порівняння. Кореляційний аналіз між дослідженими показниками та клінічними проявами виявив зв'язок між товщиною стінки стравоходу та виразністю печії, відрижки та регургітації. Також відмічався

прямий кореляційний зв'язок між рівнем виразності скарг на відрижку та діаметром стравохідного отвору діафрагми.

В 2 підрозділі *«Морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою при коморбідності з автоімунним тиреоїдитом»* авторка виявила, що коморбідний перебіг ГЕРХ та АІТ у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ приводив до більш виразної дезорганізації епітелію слизової оболонки стравоходу за рахунок гіперплазії базального шару, набряку шипуватого та базального шарів, розширення міжклітинного простору, подовження та деформації сполучено-тканинних сосочків.

В 3-ому підрозділі *«Вегетативний, емоційний статус та якість життя пацієнтів молодого віку, хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит»* було встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ частіше зустрічались зміни кольору обличчя при хвилюванні, підвищена пітливість, серцебиття, порушення з боку травного тракту, головний біль, зниження працездатності та порушення сну. Дисертантка визначила, що ерозивний процес у слизовій оболонці стравоходу відбувався при переважанні ваготонії, на відміну від неушкодженої слизової оболонки ерозіями, де мова йшла про напругу симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Також у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та АІТ спостерігалися високі рівні особистісної та реактивної тривожності. Виявлені порушення вегетативної та психоемоційної сфери були більше виражені при поєднаній патології. Вони сприяють створенню підґрунтя для формування хронічної вісцеральної патології.

В 4-ому підрозділі *«Біомаркери оксидативного стресу та системного запалення у хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом»* авторка вказує, що біомаркер оксидативного стресу простагландин 8-ізопростан мав найвищі рівні саме у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, що свідчить про акумуляцію вільних радикалів з подальшим розвитком оксидативного стресу. Було

визначено значне підвищення рівней прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у всіх хворих з максимумом саме у пацієнтів основної групи. Дисертанткою також була проведена оцінка активності каспази-1, яка відіграє важливу роль в клітинному імунитеті як ініціатор запальної відповіді. Було встановлено, що рівень каспази-1 у хворих основної групи в 2,7 рази перевищував показник норми. В групах порівняння також визначали підвищення вмісту означеного ферменту порівняно з нормою: при ізольованому перебігу ГЕРХ – у 2,4 рази та при АІТ – у 1,3 рази. Отже, підсумовує авторка, неспецифічність та багатоспрямованість дії ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α , каспази-1 дозволяє визначити їх як потенційних чинників патогенезу ГЕРХ та АІТ. Поряд з цим, підвищення каспази-1 маніфестує автоімунний компонент захворювання, що має місце у хворих при АІТ.

В 5-ому підрозділі *«Стан антиоксидантної системи у хворих молодого віку при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту»* було виявлено зменшення загальної антиоксидантної активності у всіх обстежених хворих з мінімумом даного показника при коморбідності ГЕРХ та АІТ. Аналогічну спрямованість мали й показники глутатіонової ланки антиоксидантного захисту. Поряд з цим, поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ характеризувався збільшенням активності супероксиддисмутази, яку здобувачка розглядає як індикатор активації внутрішньоклітинної антиоксидантної системи та адаптивної компенсаторної відповіді в умовах оксидантного стресу. Також було встановлено, що при поєднанні ГЕРХ та АІТ рівень антиоксидантного протеїну Клото був максимальним порівняно з усіма групами обстежених осіб.

В 6-ому підрозділі *«Зміни показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих в залежності від клінічних проявів захворювання та морфологічних характеристик слизової стравоходу»* дисертанткою були встановлені залежності показників, що вивчались, з морфологічними характеристиками слизової стравоходу обстежених хворих. Так, рівні 8-ізопростану та каспази-1 при наявності ерозивного процесу були

найвищими як при коморбідності ГЕРХ та АІТ так і при ізольованій ГЕРХ. Ерозивний процес слизової у хворих основної групи та групи порівняння супроводжувався достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у пацієнтів основної групи порівняно з неерозивним ушкодженням. Ерозивна ГЕРХ супроводжувалась зниженням загальної антиоксидантної активності порівняно з неерозивним варіантом. Показники антиоксидантного захисту також залежали від форми ГЕРХ і, за винятком відновленого глутатіону, знижувались, або ж мали тенденцію до зниження при наявності ерозивного ушкодження слизової.

В 7-ому підрозділі *«Кореляційні зв'язки між клінічним фенотипом, вегетативним, психоемоційним станом та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту»* було вивчено залежності між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q та показниками системного запалення й антиоксидантного захисту. У пацієнтів основної групи відмічалася пряма кореляція із рівнями 8-ізопростану, ІЛ-1 β та глутатіонпероксидази, та зворотня з показниками загальної антиоксидантної активності, супероксиддисмутази, білка Клото. Були проаналізовані зв'язки між показниками, що вивчали та результатами анкетування за опитувальником Вейна. У пацієнтів основної групи спостерігалися прямі кореляційні зв'язки з рівнями каспази-1, ІЛ-18, ФНП- α , глутатіонредуктази, білка Клото та супероксиддисмутази, зворотній зв'язок – з загальною антиоксидантною активністю.

Рівні особистісної тривожності за опитувальником Спілбергера - Ханіна напряду корелювали з вмістом каспази-1, ФНП- α , глутатіонредуктази, зворотньо – із загальною антиоксидантною активністю та супероксиддисмутазою; реактивна тривожність – напряду з вмістом каспази-1, 8-ізопростану, ФНП- α , глутатіонпероксидази, зворотньо - з показниками загальної антиоксидантної активності, супероксиддисмутази та білка Клото.

Було встановлено кореляційні зв'язки між шкалами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, загальний стан здоров'я за опитувальником SF-36 та показниками системного запалення й антиоксидантного захисту у пацієнтів основної групи. Статистичний аналіз також виявив наявність прямої кореляції між вираженістю ерозивного езофагіту у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та показниками загальної антиоксидантної активності, рівнями супероксиддисмутази та білка Клото.

8-ий підрозділ *«Прогноз ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту»* присвячений створенню моделі прогнозування тяжких ступенів езофагіту. Даний інструмент дає змогу своєчасно розрахувати індивідуальний ризик розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та своєчасно вжити заходів щодо корекції лікування, досягнення ремісії захворювань, попередження прогресування патологічного процесу та розвитку ускладнень.

Розділ *«РЕЗУЛЬТАТИ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ»* містить узагальнюючий аналіз результатів представленої наукової праці, який проведено глибоко та логічно, на високому методологічному рівні. Отримані результати грамотно опрацьовані статистичними інструментами, співставлені між собою, досліджено зв'язки між ними.

Дисертантка сформулювала 8 ВИСНОВКІВ та 6 ПРАКТИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ, які ґрунтуються на результатах дослідження й відбивають увесь обсяг проведених обстежень. Висновки є логічним результатом проведеної дисертаційної роботи, а практичні рекомендації відповідають нагальним потребам сфери охорони здоров'я.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 43 роботи, в тому числі 27 статей у наукових фахових виданнях, з яких 22 – у вітчизняних фахових виданнях (15 - одноосібні); 4 статті – у виданнях, індексованих провідними

міжнародними наукометричними базами SCOPUS та Web of Science; 4 статті розміщено у виданнях іноземних держав, 16 публікацій - у збірках матеріалів наукових конференцій та конгресів.

Анотування відповідає змісту дисертації й повністю відображає її суть.

Зауваження

1. На мій погляд, має місце надмірна (8) кількість підрозділів в розділі «Результати власних досліджень». Тим більше, що деякі з них можна об'єднати за подібністю проблематики, яка розглядається. Це стосується підрозділів 3.1 і 3.2, 3.4 і 3.5.

2. В дисертації недостатньо розглянуто соціальні аспекти студентства та їх вплив на розвиток означеної патології. Було б доцільно вказати, скільки студентів проживало вдома з батьками, а скільки в гуртожитках та найманих квартирах; оцінити фінансовий стан (задовільний чи незадовільний); наявність потреби в додатковому заробітку тощо.

3. Авторка досліджує величезну кількість цифрових показників й дуже вдало використовує різноманітні статистичні методи для обробки отриманих результатів. Проте, в розділі «Матеріал і методи дослідження» характеристика даних методів надана дуже скупо, не вказано переваги тих або інших методик в певних ситуаціях.

Вказані зауваження, а також наявні в тексті дисертації окремі граматичні та стилістичні недбалості не змінюють в цілому позитивне враження від роботи та її високу оцінку.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні **запитання дискусійного характеру:**

1. Відомо, що перебіг захворювань щитоподібної залози має відмінності у представників різних людських рас. Чи були включені в Ваше дослідження студенти інших рас і, якщо були, як це вплинуло на результати досліджень?

2. Існує три основні форми супероксиддисмутази, які різняться за складом та локалізацією у клітині. Чому Ви обрали саме марганець супероксиддисмутази для свого дослідження?

Як і наведені вище зауваження, запитання до дисертантки жодним чином не впливають на позитивну оцінку роботи, не зменшують її наукової значущості, а лише підкреслюють академічний та практичний інтерес до отриманих результатів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Пасієшвілі Тамари Мерабіівни «Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеним науковим дослідженням, в якому представлено узагальнення та вирішення актуальної проблеми сучасної терапії, а саме, підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. За актуальністю, методичним рівнем, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях представлена дисертаційна робота відповідає вимогам пунктів 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою КМ України №567 від 24 липня 2013 року (зі змінами), щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент
завідувач кафедри терапії і геріатрії
Національного університету охорони
України імені П. Л. Шупика,
Д.мед.н., професор



МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Д. Дорофєєв
Засвідчує
Г. Дорофєєв
Головний секретар
А.Е.Дорофєєв