

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **КОЛЕСНИКОВОЇ Олени Вадимівни**, заступника директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на дисертаційну роботу Пасієшвілі Тамари Мерабівни за темою «Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність обраної теми

З одного боку, проблема коморбідності в загальній лікарській практиці в останні роки набуває свого значення через значну кількість пацієнтів з поєднанням декількох хронічних захворювань, що потребує розробки нових методів діагностики та лікування. І якщо у осіб старших вікових груп означене поєднання є закономірним, то визначення двох та більше клінічних форм у осіб молодого віку є приводом до поглибленого вивчення патогенетичних ланок захворювання з метою призупинення їх прогресування та формування ускладнень.

З другого боку, в зв'язку з наростаючими знаннями в галузі молекулярної біології, медицина ХХІ століття переорієнтувала свої пріоритети на раннє виявлення захворювань або груп ризику, які можуть бути схильні до розвитку тієї чи іншої нозології. У зв'язку з цим особливого значення набуває так звана преморбідна діагностика і профілактика. І це, безумовно, відноситься до вікової категорії, яка становить когорту в діапазоні 18-25 років. Тим більше, виникнення нозологій у когорті осіб підліткового та молодого віку відбувається на тлі становлення ендокринної та імунної систем, що вже на ранніх етапах призводить до хронізації процесу.

Серед захворювань, для яких виникають позитивні передумови у молоді, розглядають автоімунні захворювання ендокринної системи, а саме, автоімунні

тиреопатії. Так, за даними низки дослідників, розповсюдженість автоімунного тиреоїдиту в популяції складає від 5 до 10 %, а антитіла до щитовидної залози реєструють у 12 % випадків.

Іншою нозологічною формою є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка на теперішній час реєструється у 40-50 % мешканців, причому наведені дані не остаточні: мова йде ще понад 20 % населення, які не звертаються до лікаря.

Тобто поєднання ГЕРХ та АІТ через свою розповсюдженість та умови, які притаманні особам, що були залучені до роботи (студенти віком від 18 до 25 років) є очікуваним, а його розповсюдженість має бути достатньо високою.

В такому разі виникає запитання: які механізми задіяні при поєднаному перебігу ГЕРХ та АІТ? Які передумови у таких хворих можуть сприяти прогресуванню нозологій? Коли і внаслідок чого можуть виникати ускладнення? Саме ці безперечно актуальні і своєчасні питання розглядаються в дисертаційній роботі Пасієшвілі Т. М., яка присвячена вивченню ролі маркерів запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу ГЕРХ у поєднанні з АІТ.

Тобто, вищенаведене дає підґрунтя стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації, є актуальною в медичному, соціальному та економічному аспектах.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (номер державної реєстрації 0110U002441). Здобувач приймала участь у проведенні обстеження тематичних хворих, проведенні інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Результати проведених досліджень, наукових положень та висновки сформульовані в роботі, ґрунтуються на достатньому об'ємі проведених досліджень – 207 хворих, у тому числі 120 пацієнтах з коморбідністю GERX та АІТ та двох виділених групах співставлення: 45 хворих на ізольовану GERX та 42 – на ізольований АІТ. Контрольну групу склало 20 практично здорових осіб, повністю тотожними за основними параметрами групам хворих.

Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасними класифікаціями. Сформовані групи хворих достатні для одержання достовірних результатів. В роботі використані сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, у тому числі, ультразвукове дослідження шлунку та нижньої третини стравоходу з метою оцінки моторно-евакуаторної функції шлунку; визначення рівня рН у шлунку та стравоході тощо. Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватних методів статистичної обробки (непараметричні статистичні критерії, кореляційний аналіз) забезпечило високу достовірність результатів для досягнення мети і виконання задач дослідження щодо оптимізації ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу GERX при коморбідності з АІТ.

Таким чином, викладені в роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів

Новизна наукової роботи визначається тим, що вперше розроблена концепція прогнозування клінічного перебігу GERX 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.

Встановлено, що у хворих молодого віку з ГЕРХ у поєднанні з АІТ спостерігається несприятливий клінічний фенотип ураження стравоходу, що призводить до достовірно більшої ступені експресивності печії та дисфагії.

Продемонстровано, що у обстежених хворих виникають прояви вегетативної дисфункції, які асоціюються з морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу, переважанням ваготонії при наявності ерозивного процесу. Поєднання ГЕРХ та АІТ характеризується високим рівнем особистісної та ситуаційної тривожності, які є преморбідною основою формувань соматогеній та обумовлюють резистентність хворих до терапії.

Доповнено наукові дані щодо ролі 8-ізопростану як індикатора акумуляції вільних радикалів з подальшим розвитком оксидантного стресу.

Представлені переконливі докази активації циркулюючого біомаркеру інфламасом, а саме каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ: її збільшення перевищувала показник норми у 2,7 рази, що свідчить про вплив автоімунного компоненту на коморбідність досліджених захворювань.

Визначено у обстежених хворих асоціацію клінічних проявів з рівнем активних прозапальних цитокінів, які утворюються внаслідок протеолітичної дії каспази-1, а саме – інтерлейкин-1 β та інтерлейкин-18. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між результатами анкетування за опитувальником GerdQ та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку.

Доведена патогенетична роль прозапальних цитокінів інтерлейкину-1 β , інтерлейкину-18 та ФНП- α в формуванні морфологічних змін стравоходу: наявність ерозивного процесу у хворих, як основної групи, так і групи порівняння, супроводжувалася достовірним збільшенням їх рівнів.

Уперше встановлено підвищення експресії супероксиддисмутази 2, яке має мітохондріальне походження та є головним механізмом неспецифічного захисту тканин та органів від стресорів, в тому числі ФНП- α .

При визначенні стану антиоксидантної системи у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ доведена участь її складових в реалізації антиоксидантного захисту: встановлено зменшення загальної антиоксидантної активності, складових глутатіонової системи – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і відновленого глутатіону. Встановлено дисбаланс у направленості змін показників позаклітинного та клітинного походження, пригнічення повноцінного захисту на рівні первинної ланки з залученням адаптивної реакції на мітохондріальному рівні.

Уперше доведено варіації клінічної маніфестації ГЕРХ та АІТ в залежності від активності білка Клото, який одним із напрямків своєї дії має вплив на генерацію мітохондріального антиоксидантного ферменту. Збільшення його рівня у обстежених хворих відтворює компенсаторну реакцію системи неспецифічного захисту в молодому віці.

Дисертантом доведено вплив екзогенного пошкоджуючого фактору - тютюнопаління на рівень показників, які вивчаються у хворих з ГЕРХ та АІТ.

За допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу у хворих з ГЕРХ розроблено модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-18, ФНП- α , загальна антиоксидантна активність, глутатіон відновлений, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

Практичне значення роботи полягає у встановленні у осіб молодого віку з ГЕРХ та АІТ феномену вегетативних та психосоматичних порушень, що маніфестуються відповідною клінічною симптоматикою, надає можливість використання опитувальників для оцінки преморбідного стану, що дозволить лікарям оптимізувати ранню діагностику ГЕРХ.

Визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1- та IL-1 β , IL-18 та ФНП- α у хворих на ГЕРХ із супутнім АІТ дасть змогу лікарям терапевтичних та гастроентерологічних напрямків стратифікувати пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

Комплексне дослідження антиоксидантної системи з включенням визначення рівня загальної антиоксидантної активності, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, відновленого глутатіону, супероксиддисмутази 2, надають додаткові критерії оцінки компенсаторних властивостей організму, що сприяє підвищенню ефективності предикторних заходів у хворих на ГЕРХ та АІТ.

Відповідно до результатів дослідження, ступінь порушень в системі запальної відповіді та антиоксидантного захисту, як патогенетичних чинників ГЕРХ та АІТ, можливо використовувати лікарями практичної ланки охорони здоров'я в студентській популяції як предикторів коморбідності щодо удосконалення профілактики та корекції лікування патологічних станів

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту з виділенням найбільш інформативних показників (загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото) надає лікарям загальної практики-сімейної медицини стратегію індивідуалізації хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ з розробкою диференційованих лікувальних схем.

Отримані результати дисертаційної роботи впроваджені в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків; Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» м. Запоріжжя; КП «Криворізька міська лікарня № 8» м. Кривий Ріг; Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернопіль, клінічний санаторій «Великий Луг» м. Запоріжжя; «Університетська клініка Одеського національного медичного університету», поліклінічне відділення, м. Одеса; у

навчальний процес кафедри сімейної медицини Сумського державного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих роботах

Матеріали дисертаційної роботи висвітлено у 43 наукових працях, у тому числі 27 статтях у фахових журналах (15 – одноосібно); 4 статті індексовані міжнародними наукометричними базами SCOPUS та Web of Science; 4 статті у виданнях іноземних держав, 16 публікацій у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати, викладені в опублікованих працях ідентичні наведеним у дисертації.

Матеріали роботи оприлюднені на багатьох (16) медичних форумах та конференціях: міжнародній науково-практичній конференції «Здоровье для всех»: (м. Пінськ, Республіка Білорусь, 18-19 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 11-12 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Профилактическая медицина: сегодня и завтра» (Узбекистан, Андижан, 7-8 червня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 15 -16 жовтня 2019 р.); на IX з'їзді ендокринологів України (м. Харків, 19-22 листопада 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины» (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні» (м. Харків, 22 травня 2020 р.); II-й міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (м. Дніпро, 17-18 серпня 2020 р.), International scientific and practical conference “Modern science: problems and innovations” (Stockholm, Sweden, September 20-22, 2020); International scientific and practical conference

“World science: problems, prospects and innovations” (Toronto, Canada, October 1-3, 2020); міжнародній науково-практичній конференції Актуальные проблемы медицины (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції Двадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 4-5 березня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.); The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science», (Tokyo, April 27-30, 2021); на міжнародній науковій конференції, присвяченій 75-річчю від дня народження професора Барковського Є. В. «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (м. Мінськ, Республіка Білорусь, 24 квітня 2021 р.).

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота побудована за традиційним принципом, викладена українською мовою на 361 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділу власних досліджень, обговорення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, додатку.

У вступу визначено актуальність теми дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, наведені дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

Огляд літератури містить 3 підрозділи, в яких послідовно розглядаються питання розповсюдження нозологій, приведено статистичні викладки щодо їх реєстрації у студентів різних країн та вузів, наведені механізми формування ГЕРХ та АІТ, наведені дані про роль імунної та антиоксидантної систем в

перебігу нозологій. Увага дисертанта прикута до невирішених питань в патогенезі захворювань, та визначаються можливі шляхи поєднаного перебігу.

У другому розділі охарактеризовано об'єкт дослідження, детально описані інструментальні і лабораторні методи, наведені імуноферментні методи визначення каспази-1, ІЛ-1 β та ІЛ-18, ФНП- α ; марганець-супероксиддисмутази та білка Клото, загальної антиоксидантної активності, глутатіонової ланки АОС.

У третьому розділі наведені дані власних досліджень. Так, у першому підрозділі надані клінічні особливості поєднаного перебігу ГЕРХ та АІТ, визначена несприятлива дія автоімунного тиреоїдиту на клінічні прояви ГЕРХ.

Другий підрозділ представлено патоморфологічною характеристикою ураження слизової оболонки (СО) стравоходу; приведені морфометричні характеристики запального процесу в СО, доведено зміни, які виникають у стравоході при приєднанні АІТ.

Третій підрозділ роботи присвячений підсумкам підрахування та опису анкет-опитувальників О. М. Вейна та Спілбергера-Ханіна. Доведена участь вегетативної нервової системи в формуванні та перебігу нозологій; визначено вплив ситуативної та особистісної тривожності на емоційний стан хворих та основні симптоми захворювання. Показані зміни в показниках якості життя через сукупний перебіг ГЕРХ та АІТ.

У четвертому підрозділі роботи аналізуються результати дослідження маркеру оксидантного стресу – 8-ізопростану та прозапальної ланки імунної системи, а саме відзначаються зміни в показниках каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α . Доведено збереження підвищених рівнів означених показників при досягненні клінічної ремісії захворювань, що дозволяє рекомендувати продовження терапії.

П'ятий підрозділ власних досліджень присвячений стану антиоксидантної системи та активності білка Клото. Дисертантом доведено, що у осіб молодого віку з ГЕРХ та АІТ, реєструється неспроможність першого рівня системи за контролем синтезу продуктів ПОЛ (знижується показник загального антиоксидантного захисту), що призводить до активації її другої ланки через

участь ферментів глутатіонової ланки і марганець-супероксиддисмутази та контролем білка Клото.

У шостому підрозділі дисертантом розглянуті зміни в показниках системного запалення та неспецифічного захисту в залежності від клінічних проявів захворювання та морфологічних характеристик слизової стравоходу.

Сьомий підрозділ роботи присвячений визначенню кореляційних зв'язків між клінічним фенотипом, вегетативним, психоемоційним станом, показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у студентській спільноті з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

На підставі отриманих результатів у 8 підрозділі автором роботи надано прогноз ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить викладення результатів отриманих даних із залученням порівняльного аналізу отриманих даних з результатами, які висвітлені у вітчизняній та зарубіжній літературі.

Отримані дисертантом висновки повністю витікають з результатів проведеної роботи, вони в повній мірі відповідають завданням дослідження та відбивають основні положення роботи, що виноситься на захист.

Практичні рекомендації зрозумілі, цілком доступні для використання в широкій практиці закладів охорони здоров'я.

Список використаної літератури містить 496 джерел, з них – 42 кирилицею та 454 латиницею. Дисертацію ілюстровано 69 таблицями та 61 рисунками.

В цілому дисертаційна робота за структурою, змістом, логікою викладення і оформлення не викликає зауважень.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформленню

Дисертація в цілому заслуговує високої оцінки. Принципових зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації отриманих результатів немає. Водночас є декілька зауважень та побажань:

1. Таблиця 2.2 містить добре відому класифікацію за ІМТ (ВООЗ, 1997 року), можна було б обмежитися лише посиланням на неї.
2. Таблицю 3.4, яка містить кількість спостережень менше 10 можна було б не демонструвати у вигляді таблиці, а представити в описовій статистичній характеристиці, в таблицях 3.5-3.6 бажано було вказати діапазон значень, в контрольній групі, а не норму і так як таблицях не має достовірних відмінностей при порівнянні показників, цілком виправданим є їх подання також в описовому вигляді.

Дані зауваження не мають принципового характеру і не знижують наукової цінності роботи.

При рецензуванні роботи в рамках наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. Яким на Ваш погляд видається механізм розвитку моторно-евакуаторних змін у пацієнтів ГЕРХ в поєднанні із АІТ відповідно до Ваших результатів дослідження?

2. Якщо у молодих пацієнтів, які були включені у дослідження з ГЕРХ та АІТ в 80,8% зустрічалися ознаки вегетативної дисфункції, чи зустрічалися у них функціональні розлади з боку ШКТ у вигляді функціональної диспепсії, дискінезії жовчовивідної системи і т.д. І в аспекті високої частоти виникнення проявів вегетативної дисфункції, яка Ваша думка щодо того, що провідним механізмом реалізації поєданого перебігу ГЕРХ і АІТ є рефлюксна стравохідна гіперсенситивність?

3. Виходячи з того, що білок Клото має безліч властивостей і характеристик, в тому, числі останні роки розглядається, завдяки антиоксидатної і антиапоптотичної дії, як молекула, яка відображає темпи старіння, як Ви можете пояснити його підвищення у пацієнтів у віковій групі 18-25 років з ГЕРХ

і АІТ, а також підвищення його концентрації у некурців в порівнянні з курцями за даними Вашого дослідження?

Висновок. Дисертаційна робота Пасієшвілі Тамари Мерабівни «Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гестроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом», яка представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеною науковою працею, яка вирішує конкретну сучасну науково-прикладну проблему внутрішньої медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу гестроезофагеальної 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 пунктам 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», 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.

Заступник директора з наукової роботи ДУ
«Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

