

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувач кафедри внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Тихонової Тетяни Михайлівни на дисертаційну роботу
Пасієшвілі Тамари Мерабівни за темою «Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом», що подана у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 при Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

Актуальність теми дисертації

В останні роки все більшу увагу дослідників звернено на вивчення коморбідних станів. Загальні патогенетичні чинники розвитку та прогресування складових поєднаної патології, анатомо-функціональні зв'язки органів, які за таких умов уражаються, призводить, зазвичай, до формування порочного кола з взаємообтяжливим ефектом окремих компонентів коморбідності. Відповідно, зазначене стає медико-соціальною проблемою внаслідок зниження працездатності та погіршення якості життя в осіб з поліморбідними станами.

Неухильне зростання розповсюдженості низки захворювань призвело на теперішній час до збільшення випадків сполученої патології, що обґрунтовує необхідність проведення інтегральної оцінки стану здоров'я пацієнтів з призначенням цілеспрямованого обстеження та адекватної терапії.

Між тим, залишається обмеженою кількість фундаментальних досліджень щодо механізмів розвитку, діагностичних підходів та лікування коморбідних станів. Здебільшого вони діагностуються за фактом клінічно реалізованої маніфестації.

Вказане цілком можна віднести до таких захворювань, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ).

Обидва ці захворювання не є вік-залежними та можуть дебютувати у підлітків та в осіб молодого віку, мають хронічний хвилеподібний перебіг, іноді з латентним періодом клінічних проявів. Як за розвитку ГЕРХ, так і АІТ визначається патогенетичний зв'язок з вогнищами хронічної інфекції.

Водночас, на теперішній час немає переконливих даних щодо визначальних патогенетичних чинників при поєднаному перебігу ГЕРХ та АІТ, не розроблені способи прогнозування перебігу та розвитку потенційних ускладнень за умов зазначеної коморбідності. В літературних джерелах наведені лише поодинокі матеріали про деякі спільні патогенетичні механізми, притаманні як ГЕРХ, так і АІТ, а саме, порушення обміну оксиду азоту, ендотеліальна дисфункція, окремі показники вільнорадикального окиснення ліпідів, імунні порушення з дисбалансом субпопуляції Т-клітин, підвищення рівня маркерів запалення. Не існує даних, на підставі яких можливо було б оцінити подальший прогноз та характер впливу одного захворювання на перебіг іншого при коморбідності ГЕРХ та АІТ.

Виходячи з вищевказаного, слід зауважити, що тема дисертаційного дослідження Пасієшвілі Т. М. є вкрай актуальною, а вирішення проблеми ранньої діагностики та прогнозування перебігу ГЕРХ у поєднанні з АІТ в осіб молодого віку на підставі визначення основних патогенетичних маркерів сприятиме своєчасній діагностиці та дозволить розробити патогенетично обґрунтовану тактику лікування цієї коморбідної патології.

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).

Наукова новизна результатів дослідження

Дисертантом вперше проведено комплексне вивчення патогенетичних чинників, а саме: біомаркерів системного запалення, активності антиоксидантних ензимів та факторів, що модулюють оксидативний стрес, за розвитку ГЕРХ у поєднанні з АІТ та запропоновані концептуальні заходи, які спрямовані на удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу цієї коморбідної патології.

Вперше встановлено несприятливий клінічний фенотип ГЕРХ у молодих осіб за наявності коморбідності з АІТ із більшою виразністю симптоматики та посиленням морфо-функціональних уражень стравоходу.

Отримано пріоритетні дані щодо впливу сполучення ГЕРХ та АІТ на розвиток особистого ситуативного тривожнісного дисонансу, однак не встановлено залежності між проявами тривожності та патоморфологічними змінами у слизовій оболонці стравоходу. Доведено порушення окремих показників якості життя пацієнтів з ГЕРХ та АІТ, що негативно впливає на загальний стан хворих та формування клінічної ремісії. На підставі отриманих даних дисертанткою пропонується розглядати рівень високої тривожності у цієї когорти хворих в якості предиктора формування хронічного варіанту захворювань.

Вперше встановлено, що поєднання ГЕРХ та АІТ супроводжується значним збільшенням показників прозапальної ланки імунної системи, а саме: рівню каспази-1, інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлин (ФНП)- α та ІЛ-18, та визначено патогенетичну роль прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α в формуванні морфологічних змін стравоходу. Водночас, реабілітаційний період захворювань (через 3 місяці активного лікування) призводив тільки до покращення клінічної симптоматики, але не супроводжувався нормалізацією даних параметрів.

Уперше комплексно досліджено в осіб молодого віку при поєднанні ГЕРХ та АІТ стан антиоксидантної системи за рівнем загальної антиоксидантної активності, складових глутатіонової системи – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, відновленого глутатіону та мітохондріальної супероксиддисмутази та виявлено перенапруження системи антиоксидантного

захисту у цієї когорти хворих. Зазначене, за твердженням дисертантки, має в осіб групи спостереження прогностичне значення щодо формування взаємного обтяженого перебігу коморбідної патології GERX та АІТ.

Вперше визначено вплив поєднання GERX та АІТ на рівень білка Клото, а саме: збільшення цього показника в сироватці крові. Уперше встановлено варіації клінічної маніфестації GERX та АІТ залежно від активності білка Клото та мітохондріального промотора марганець-супероксиддисмутази у пацієнтів з початком захворювання в молодому віці. Дисертанткою висловлено припущення стосовно участі білка Клото в системі антиоксидантного захисту в осіб молодого віку за розвитку поєднаної патології, що вивчалася.

Уперше показано вплив екзогенного пошкоджуючого фактору – тютюнопаління на рівень прозапальних цитокінів у обстежених хворих з підвищенням рівня ФНП- α у курців в групі хворих з ізольованою GERX, підвищенням рівня ІЛ-18 в групі хворих з ізольованою АІТ та пригніченням загального антиоксидантного захисту та складових глутатіонові системи, супероксиддисмутази, білка Клото при поєднаному перебігу захворювань.

Відповідно до отриманих результатів, визначено предиктори розвитку GERX та АІТ в молодому віці та встановлено прогностичні чинники їх коморбідності.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі поглиблення існуючих уявлень щодо патогенетичних чинників розвитку та прогресування GERX у поєднанні з АІТ дисертанткою аргументовано стверджується про необхідність при виявленні лікарем первинної ланки в осіб молодого віку відповідних скарг та анамнестичних даних рекомендувати пацієнту пройти обстеження згідно з протоколом та додатково призначити дослідження моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку, а також секреторної функції шлунку з метою, у разі виявлення GERX, персоніфікації лікувальної тактики.

Відповідно до отриманих результатів щодо наявності феномена вегетативних та психосоматичних порушень у хворих молодого віку, який маніфестується відповідною клінічною симптоматикою, цілком доцільним є

використання опитувальників для оцінки преморбідного стану. Зазначене дозволить лікарям оптимізувати ранню діагностику ГЕРХ.

Запропоноване дисертанткою комплексне дослідження антиоксидантної системи з визначенням рівня загальної антиоксидантної активності, глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази 2, надає додаткові критерії оцінки компенсаторних властивостей організму, що сприятиме оптимізації прогнозу у хворих на ГЕРХ та АІТ.

Заслужують на увагу рекомендації дисертантки щодо дослідження лікарями практичної ланки охорони здоров'я в осіб молодого віку ступеня порушень в системі запальної відповіді та антиоксидантного захисту в якості предикторів коморбідності для удосконалення профілактичних заходів та корекції лікування із застосуванням диференційованих лікувальних схем.

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування тяжких ступенів езофагіту з виділенням найбільш інформативних показників дозволить лікарям загальної практики-сімейної медицини визначити стратегію персоніфікації хворих з ГЕРХ та АІТ та призначити індивідуальне лікування. Зазначена модель є доступною для широкого використання.

Таким чином, отримані Пасієшвілі Т. М. дані дозволять оптимізувати ранню діагностику та прогнозувати перебіг ГЕРХ при поєднанні з АІТ у осіб молодого віку, а використання алгоритму прогнозування перебігу ГЕРХ з АІТ у цієї когорти пацієнтів дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я розробити схеми індивідуальної профілактики та терапії.

Результати дисертаційної роботи та наукові розробки Пасієшвілі Т. М. впроваджені в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків; Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Запоріжжя; КП «Криворізька міська лікарня №8» м. Кривий Ріг; Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернопіль, клінічного санаторію «Великий Луг» м. Запоріжжя; «Університетської клініки Одеського національного медичного

університету», поліклінічного відділення, м. Одеса; у навчальний процес кафедри сімейної медицини Сумського державного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційне дослідження проведено на достатньому клінічному матеріалі з проведенням комплексного обстеження 207 осіб молодого віку. Для досягнення встановленої мети та вирішення завдань здобувачем використано сучасні методи, а саме: загальноклінічні, психологічні, інструментальні, морфологічні,

і
м
у
н
о
ф

Повнота викладених основних положень дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Матеріали дисертації та наукові положення, сформовані в ході виконання роботи, повною мірою викладено в опублікованих працях і авторефераті. За часом дисертації опубліковано 43 роботи, в тому числі 27 статей у наукових фахових виданнях, з яких 22 – у фахових виданнях України (15 - одноосібні); 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.

Результати дисертаційної роботи достатньою мірою впроваджено у роботу лікувальних закладів України. Публікації та автореферат повністю відображають результати проведених наукових досліджень.

а
т
и

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому, зауваження щодо оформлення

и
ч
н
.

За обсягом і структурою дисертаційна робота відповідає вимогам МОН України і включає в себе всі відповідні розділи. Дисертація викладена на 361 сторінці комп'ютерного тексту літературною українською мовою. Матеріал наданий чітко, послідовно і обґрунтовано. Робота побудована за традиційною схемою і складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, який складається з 8 підрозділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який містить 496 посилань, серед яких 452 латиницею. Робота проілюстрована 69 таблицями та 61 рисунком.

У вступі чітко відображена актуальність досліджуваної теми і зв'язок з науковими програмами, мета і завдання дослідження, наукова новизна одержаних результатів та практична значущість роботи, особистий внесок здобувача, інформація про апробацію роботи і публікації.

Огляд літератури написаний відповідно обраній темі дисертації, складається з 3 підрозділів, у яких автор аналізує сучасні ланцюги патогенезу ГЕРХ та АІТ.

Перший підрозділ окреслює особливості розповсюдження ГЕРХ, містить аналіз даних щодо генетичних, імунологічних та гендерних особливостей перебігу нозології. Пасієшвілі Т. М. наведено результати низки досліджень з вивчення системи перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, метаболізму оксиду азоту, показників ліпідограми та імунної системи у хворих на ГЕРХ. У підрозділі, який присвячений АІТ, відбиваються дані епідеміологічних досліджень щодо частоти виникнення захворювання у різних вікових групах, висвітлюються окремі патогенетичні ланки АІТ.

У третьому підрозділі проведено аналіз розповсюдженості ГЕРХ та АІТ у студентській спільності, а також наявності спільних факторів ризику, схожих клінічних симптомів за розвитку обох захворювань, які утруднюють діагностику та призводять до неефективного лікування. Дисертанткою наголошується на відсутності даних про особливості клінічних проявів ГЕРХ та АІТ при коморбідному перебігу, висвітлюються невирішені питання патогенезу

сполученого перебігу GERX та АІТ, звертається увага на суперечливість існуючих поглядів та обмежену кількість досліджень щодо окремих ланок патогенезу при коморбідному перебігу GERX та АІТ. Окремо виділені питання прогнозування тяжкості перебігу GERX та АІТ при їх поєднанні, які потребують розв'язання.

Проаналізовано значний об'єм сучасної літератури, інтерпретація якої свідчить про достатню ерудицію дисертанта.

У другому розділі **«Матеріали та методи дослідження»** надана клінічна характеристика хворих та критерії розподілу їх по групах. Дисертанткою дуже детально викладено дизайн дослідження та його етапи, методи обстеження, що використовувалися у роботі, зокрема, загальноклінічні, психологічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, статистичні.

Слід зауважити, що надані методики є сучасними, вибір матеріалу та методів дослідження цілком відповідає меті, завданням роботи та принципам доказової медицини. Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна.

Третій розділ містить дані щодо результатів власних досліджень та складається з 8 підрозділів.

У першому підрозділі **«Клінічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих хворих з супутнім автоімунним тиреоїдитом»** надані результати комплексного обстеження зазначеної когорти пацієнтів, проаналізовано клінічну симптоматику GERX за умов ізольованого перебігу та у поєднанні з АІТ. Окремо розглянуті питання гормонального спектру щитоподібної залози та визначено еутиреоїдний стан у всіх обстежених з АІТ.

Другий підрозділ **«Морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою при коморбідності з автоімунним тиреоїдитом»** відбиває результати візуального та патоморфологічного дослідження слизової оболонки стравоходу. Визначені особливості перебігу GERX та її поєданого перебігу з АІТ, які найшли відображення в морфологічних зсувах. Вивчення біоптатів слизової оболонки

стравоходу хворих основної групи виявило, що дистрофічні зміни слизової оболонки були найбільш виражені при поєднаній патології.

Третій підрозділ **«Вегетативний, емоційний статус та якість життя пацієнтів молодого віку, хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит»** присвячений результатам анкетування хворих як з ГЕРХ та АІТ окремо, так і при їх поєднанні. Використано анкету О.М. Вейна, завдяки якій доведена участь вегетативної нервової системи в перебігу хвороб. Додатком до цієї анкети було підрахування індексу Кердо, що дозволило оцінити участь окремих ланок вегетативної системи (симпатичної або парасимпатичної) при нозологіях, що вивчалися.

Наведені результати використання анкети Спілбергера-Ханіна дозволили встановити порушення у сферах ситуаційної та особистої тривожності, які негативно впливали на перебіг захворювань. Анкетування за опитувальником SF-36 показало зниження якості життя пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ.

У четвертому підрозділі **«Біомаркери оксидативного стресу та системного запалення у хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом»** надані результати дослідження маркеру оксидативного стресу – 8-ізопростану та індикаторів імунного запального профіля, а саме, вмісту каспази-1, ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18. Дисертанткою обґрунтовано вибір означених показників та доведено їх високу діагностичну цінність у хворих з ГЕРХ та АІТ. Встановлено, що вміст даних цитокінів залежав від нозологічної форми (був максимальним при коморбідності хвороб) та несприятливих чинників (куріння), а такі чинники, як вік та стать хворих, а також тривалість захворювань, не впливали на їх рівень.

П'ятий підрозділ **«Стан антиоксидантної системи у хворих молодого віку при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту»** містить результати дослідження системи антиоксидантного захисту. Встановлено, що молодий вік пацієнтів через високу реактивність організму при короткому анамнезі хвороб сприяє пригніченню першої ланки антиоксидантної системи. Вказане проявляється достовірним зниженням показника загального антиоксидантного захисту. Тобто, в систему

антиоксидантного захисту залучаються додаткові ферментні параметри – мітохондріальна марганець-супероксиддисмутаза та глутатіони (глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза та відновлений глутатіон). Також встановлено, що активність системи забезпечує збільшення вмісту білка Клото – антивікового протеїну, який діє через систему антиоксидантного захисту.

Шостий підрозділ **«Зміни показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих в залежності від клінічних проявів захворювання та морфологічних характеристик слизової стравоходу»** включає порівняльний аналіз отриманих результатів визначення показників системного запалення та неспецифічного захисту залежно від клінічних проявів складових коморбідної патології та морфологічної форми ГЕРХ.

У сьомому 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»** розглянуті питання кореляційних зв'язків між показниками, що вивчалися, та доведено їх взаємозв'язок з ізольованим перебігом ГЕРХ та у поєднанні з АІТ. Зокрема, встановлено кореляційну залежність між показниками загальної антиоксидантної активності, рівня супероксиддисмутази 2 та ступенями вираженості ерозивного езофагіту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ.

У восьмому підрозділі **«Прогноз ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту»** надана модель прогнозування розвитку тяжких ступенів езофагіту при коморбідному перебігу АІТ та ГЕРХ. За твердженням дисертантки, своєчасно проведене прогнозування окремо кожному хворому дозволить спланувати профілактичні заходи, які сприятимуть достовірному зменшенню тяжкого перебігу хвороб, що досліджувалися.

Дисертація завершується розділом **«Результати та узагальнення дослідження»** з обговоренням отриманих результатів та співставленням їх із

сучасними літературними даними. Цей розділ справляє цілком позитивне враження доброю його підготовкою, чіткістю та повнотою викладення матеріалу. Список використаних джерел, як вітчизняних так і зарубіжних, має глибину не більше 10 років.

Висновки і практичні рекомендації логічно витікають із проведених досліджень, сформульовані дисертанткою обґрунтовано, відповідно до сучасних уявлень, цілком відбивають основний зміст роботи і привертають увагу до основних положень проведеного дослідження.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

Принципових зауважень немає.

Після ознайомлення з матеріалами дисертації виникли деякі дискусійні питання:

1. Чи потребують встановлені Вами порушення у сферах ситуаційної та особистої тривожності у хворих на коморбідну патологію додаткової окремої терапевтичної корекції?
2. Чому Ви обрали для свого дослідження саме студентську популяцію ?
3. Чи впливає, на Вашу думку, рівень автоімунної агресії та ступінь збільшення щитоподібної залози при АІТ на перебіг ГЕРХ при поєднанні цих захворювань?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань»

Дисертаційна робота Пасієшвілі Тамари Мерабівни на тему «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 представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій містяться наукові положення та науково обґрунтовані результати у медичній галузі науки щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права. В дисертаційній роботі вирішено важливу проблему внутрішньої

медицини, а саме: удосконалено прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом на підставі вивчення клініко-патогенетичних аспектів коморбідного перебігу даних захворювань з наступним виділенням найбільш вагомих прогностичних факторів.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Пасієшвілі Т. М. за своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових публікацій та рівнем впровадження відповідає вимогам п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор – Пасієшвілі Тамара Мерабівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник



Тетяна ТИХОНОВА

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу

