

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Федіва Олександра Івановича на дисертаційну роботу Четайкіної
Анни Валеріївни на тему: “Клініко-патогенетичні особливості
перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у
пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень”,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

Актуальність обраної теми дисертації. Ерозивно-виразкові ураження шлунку і дванадцятипалої кишки є одними з найчастіших позалегеневих проявів хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання. Відмічається зростання питомої ваги таких уражень при тяжкому перебігу ХОЗЛ та вірогідність виникнення кровотеч. Хоча серед чинників ризику у виникненні цієї коморбідності відіграє важливу роль куріння та гелікобактерна інфекція, механізми взаємообтяження цих захворювань з'ясовані недостатньо. Проблема заслуговує на особливу увагу в зв'язку з відсутністю єдиної позиції науковців стосовно характерних клінічних проявів цієї поєднаної патології, стану факторів агресії та захисту, ролі деяких цитокінів у патогенезі та аспектів проведення патогенетичного лікування.

Сучасні дослідження, присвячені екстрапульмональним проявам ХОЗЛ, акцентують свою увагу на ерозивно-виразкових ураженнях у зв'язку з наявністю філогенетичних особливостей розвитку дихальної та травної систем. Саме така поєднана патологія має прогностичне значення щодо перебігу ХОЗЛ. Залишаються недостатньо вивченими такі аспекти даного напрямку: роль гелікобактерної інфекції у прогресуванні ХОЗЛ та ерозивно-виразкових уражень, співвідношення між факторами кислото-пептичної агресії та захисту слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої

кишки, значення циркулюючих про- та протизапальних цитокінів, особливості патогенетичного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Особливості метаболічних та функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи та органів травлення у хворих на цукровий діабет» (номер державної реєстрації 0111U000131). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Робота Четаїкіної Анни Валеріївни на тему: "Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень" базується на різноплановому обстеженні та лікуванні 121 хворого з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ та 20 практично здорових осіб. Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні, їх інформативність та достовірність безсумнівні.

Комплекс дослідження включав загальноклінічні методи обстеження і сучасні лабораторні (стандартні біохімічні, фактор некрозу пухлин- α та простагландин E_2 ; діагностику гелікобактерної інфекції (фекальний тест та визначення IgG) та інструментальні методи (рентгенографію органів грудної клітки; езофагогастродуоденоскопію; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; електрокардіографію; комп'ютерну спірометрію; внутрішньошлункову рН-метрію). Визначали кислотність шлункового соку та оцінювали ферментовидільну функцію шлунка, N-ацетилнейрамінові кислоти в шлунковому вмісті та нерозчинному слизу.

Достатньо великий обсяг проведеного дослідження, застосування

новітніх стандартизованих методів, адекватно підбраного статистичного аналізу, дозволило отримати достовірні та обгрунтовані результати. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані автором, впливають із отриманих автором даних та їх аналізу.

Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дисертантці вдалося з'ясувати клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденального тракту у поєднанні з ХОЗЛ, визначити найбільш значимі етіологічні чинники – куріння та *H. pylori*-інфекція, стан кислотопродукувальної та захисної функцій шлунка і ендогенних чинників агресії та захисту – фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) і простагландину E_2 (PGE $_2$). Виявлені зворотні кореляції між інфекцією *H. pylori* та показниками спірометрії – об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ $_1$) та життєвою ємністю легень (ЖЄЛ). Вперше встановлено несприятливий вплив підсилення кислотно-пептичної агресії за умов ХОЗЛ за одночасного послаблення чинників захисту, що супроводжується достовірним підвищенням кислотності шлункового вмісту, збільшенням вмісту пепсину та фактора некрозу пухлин- α за наявності погіршення показників захисту (PGE $_2$, NANA).

Доведено діагностичну цінність визначення TNF- α і PGE $_2$ у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони. Встановлений обернений зв'язок між TNF- α і ОФВ $_1$, TNF- α та ЖЄЛ, що свідчить про патогенетичну роль цього цитокіну у виникненні та наростанні тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Доведено, що включення рабепразолу та ребаміпіду до комплексу лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (за наявності базового лікування ХОЗЛ) має позитивний клінічний ефект, що підтверджується результатами контрольної езофагогастродуодено-фіброскопії, а також змінами показників TNF- α і PGE $_2$.

Результати дослідження повністю висвітлені у 12 наукових працях, з них 5 статей у фахових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; отримано два патенти на корисну модель. Безперечно, всі положення дисертації, що винесено на захист, знайшли своє відображення в опублікованих статтях. Матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях.

Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам. Дисертаційна робота написана українською мовою на 170 сторінках друкованого тексту, з яких 113 сторінок займає основний текст. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (249 джерел (70 кирилицею і 179 латиницею)), додатків (акти впровадження). Дисертація містить 14 таблиць та 28 рисунків.

Вступ написаний і структурований згідно вимог до дисертаційних досліджень. У вступі дисертації розкрито актуальність проблеми, подана характеристика об'єкту, сформульована мета, завдання, наукова новизна та практична цінність роботи, представлено дані про апробацію результатів дисертації в межах публікацій і наукових форумів.

В огляді літератури автор детально висвітлює коморбідний перебіг виразково-ерозивних уражень гастроудоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ, розглядаються фактори ризику виникнення поєднаної патології травної та дихальної систем, а також висвітлюють аспекти етіології та патогенезу. Особливістю огляду літератури є детальний аналіз впливу куріння та гелікобактерної інфекції на протікання поєднаних захворювань. Також звертається увага на феномен системного “розпилення” прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу

пухлин-а, що призводить до виникнення пошкодження слизової оболонки травного тракту.

У другому розділі логічно описані критерії включення/виключення хворих, представлені клініко-анамнестичні дані, що важливі для подальших висновків. Представлено дизайн дослідження (наведена кількість обстежених пацієнтів є достатньою для кандидатської дисертації), лабораторні методики, детально описані інструментальні методи обстеження, принципи формування груп хворих, методи статистичної обробки даних та забезпечення вимог біоетики, що цілком відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

У третьому розділі власних досліджень вивчалися клінічно-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у поєднанні з ХОЗЛ. Найчастіше у пацієнтів з ерозивними ураженнями переважала малосимптомна форма (73,5 %) із слабо вираженим больовим синдром та помірно вираженими диспептичними проявами, тоді як при наявності виразок переважав дольовий синдром. Важливим аспектом цього дослідження було використання шкали Lanza для оцінки ступеня важкості ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Також оцінювалися показники спірометрії у хворих з поєднаною патологією, згідно з якими ОФВ1 та ЖЄЛ відповідали 1 та 2 ступеню важкості ХОЗЛ. Важливим аспектом роботи було встановлення негативних кореляцій між показниками спірометрії та рівнем антитіл до гелікобактера. Встановлені обернені кореляції між стажем куріння та ОФВ1 ($r = -0,38$; $p < 0,01$) і ЖЄЛ ($r = -0,28$; $p < 0,01$) підтверджують загальні уявлення щодо основного чинника ризику ХОЗЛ та впливу тривалості куріння. Встановлено зростання кислото-пептичного фактору у порівнянні з чинниками захисту та достовірне підвищення показників загальної кислотності ($p < 0,01$), вмісту пепсину ($p < 0,01$), N-ацетилнейрамінових кислот ($p < 0,05$) за наявності ерозивно-виразкових

дефектів в шлунку і дванадцятипалій кишці у порівнянні з контролем у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень.

В 4 розділі наведені результати вивчення концентрації рівнів TNF- α та PGE2 за наявності ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з ХОЗЛ. Встановлено, що у пацієнтів з ХОЗЛ вміст TNF- α виявився достовірно вищим у порівнянні з практично здоровими особами. У хворих з ХОЗЛ коливання TNF- α складали від 33,2 до 147 пг/мл, у середньому $106,16 \pm 6,64$ пг/мл. Рівень PGE2 знижувався по мірі зростання важкості ерозивно-виразкових уражень та збільшувався при мінімальних пошкодженнях. На тлі лікування із включенням рабепразолу вміст TNF- α достовірно знизився, а при застосуванні комбінації рабепразолу з ребаміпідом у складі АГТ впродовж 10 днів на тлі базисної терапії ХОЗЛ також спостерігалось суттєво нижче значення вмісту. Призначення цих препаратів призводило до достовірного зростання вмісту PGE2

«Аналіз та узагальнення результатів» є свідченням того, що дисертаційне дослідження виконав науковець та клініцист високого рівня із здатністю ретельно аналізувати власні наукові дані у світлі досягнень сучасної медицини. На підставі ретельно проведених клінічних досліджень дано пояснення змін отриманих результатів, встановлено їх взаємозв'язки між собою, логічно науково обгрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Висновки й практичні рекомендації випливають із проведених досліджень, відповідають меті та завданням, сформульовані досить чітко.

Дисертація оформлена згідно з вимогами ДАК України. Матеріал викладений логічно, чітко. Автор вміло використовувала таблиці та наводить рисунки, які значною мірою полегшують сприйняття досить складного матеріалу. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Значимість результатів роботи для науки і практики. Наукові положення дисертаційного дослідження Четайкіної Анни Валеріївни, що винесено на захист, є пріоритетними та мають наукову цінність. Внесок дисертанта у виконання дослідження є визначальним. Автором особисто проведено аналіз сучасних літературних даних, сформований дизайн дослідження, обрані методи та об'єкт дослідження, повністю виконано набір клінічного матеріалу, його статистичний аналіз, сформовані висновки та запропоновані практичні рекомендації. Автор підготував усі публікації, написав і оформив усі розділи дисертаційної роботи. Отже, наукові положення рецензованої роботи мають достатній рівень обґрунтованості результатів досліджень, які визначили новизну, відповідну достовірність та об'єктивність висновків і практичних рекомендацій. Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику терапевтичного відділення КНП «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева», терапевтичного відділення ДП «Санаторій Моршинський», терапевтичного відділення КНП «Моршинська міська лікарня», ТзОВ «Агенція Трускавецькурорт».

Зауваження і побажання. Окремі стилістичні огріхи та незначні уточнення не мають принципового значення і абсолютно не зменшують цінності проведеного автором дослідження.

Оцінюючи роботу Четайкіної Анни Валеріївни у цілому позитивно для продовження наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Чому для свого дослідження Ви обрали саме визначення фактора некрозу пухлин- α та простагландину E_2 ? Яка їх роль у патогенезі ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони?
2. Які переваги рабепразолу Ви використали для лікування Ваших пацієнтів?
3. Чому Ви обрали різні методи визначення гелікобактерної інфекції? В чому їх переваги та недоліки?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Четайкіної Анни Валеріївни на тему: “Клініко-патогенетичні особливості перебігу ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень”, виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, під керівництвом д.мед.н., професора Склярова Євгена Яковича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що вирішує актуальне завдання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності діагностики та оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу коморбідних уражень та застосування в складі комплексного лікування рабепразолу і ребаміпіду.

Отже, за актуальністю, науковим та методичним підходом, об'ємом досліджень та їх аргументованістю, науковою новизною та практичним значенням робота Четайкіної Анни Валеріївни повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» (затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини
та інфекційних хвороб

ВДНЗ України “Буковинський державний
медичний університет” МОЗ України

д.мед.н., професор



О.І. Федів