

ВІДГУК

офіційної опонентки, професорки кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, докторки медичних наук, професорки Півторак Катерини Володимирівни про дисертаційну роботу Гечка Михайла Михайловича «Особливості діагностики та лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки та ожирінні», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.02 «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми дисертації

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, ожиріння, інсулінорезистентність і цукровий діабет 2 типу належать до найпоширеніших метаболічних порушень сучасності та часто поєднуються в одного пацієнта. У дисертації наведено дані, відповідно до яких метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки тісно пов'язана з ожирінням і порушеннями вуглеводного обміну, а прогресування захворювання може супроводжуватися формуванням стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки. Водночас гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба є поширеним захворюванням верхніх відділів травного тракту, що погіршує якість життя, може мати типовий або позастравохідний перебіг і супроводжуватися ерозивними ураженнями стравоходу.

Практична складність розглянутої проблеми полягає в тому, що у хворих з ожирінням та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки клінічні прояви ГЕРХ формуються на тлі порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, змін функціонального стану печінки, різного ступеня фіброзу, дуоденогастрального рефлюксу та персистування *Helicobacter pylori*. За таких умов стандартна оцінка лише типових симптомів рефлюксної хвороби не завжди дає змогу своєчасно визначити тяжкість ураження стравоходу і обрати диференційовану лікувальну тактику.

У роботі обґрунтовано необхідність комплексного аналізу поєднаної патології з урахуванням клінічної форми ГЕРХ, показників фіброезофагогастродуоденоскопії, добового рН-моніторингу стравоходу, *H. pylori*-статусу, ступеня ожиріння, характеру порушень вуглеводного обміну та

вираженості фіброзу печінки. Отже, тема дисертації Гечка Михайла Михайловича є актуальною, має виразне клінічне спрямування та відповідає важливим завданням внутрішньої медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконано у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри: «Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на частоту новоутворень товстої кишки та асоційованих шлунково-кишкових і кардіоваскулярних уражень» (2010–2012 рр., № державної реєстрації 0110U002521); «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету типу 2 як міждисциплінарної проблеми у хворих різних вікових груп» (2013–2014 рр.); «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань» (2015–2020 рр., № державної реєстрації 0115U003904); «Інноваційні методи діагностики та лікування патології внутрішніх органів у хворих з ожирінням» (2021–2026 рр., № державної реєстрації 0121U111773). Здобувач був співвиконавцем окремих фрагментів зазначених тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій

Мета роботи сформульована чітко та полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ГЕРХ при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки та ожирінні на підставі вивчення клінічного перебігу, вираженості ендоскопічного ураження стравоходу, персистування *H. pylori*, показників добового рН-моніторингу і характеру порушень вуглеводного обміну. Шість завдань дослідження є послідовними, відповідають меті та охоплюють основні діагностичні й лікувальні компоненти роботи.

Дослідження виконано у три етапи. На першому етапі оцінено загальноклінічні, антропометричні та метаболічні показники, а також ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у 946 хворих на НАЖХП/МАЖХП. На другому етапі поглиблено обстежено 204 пацієнтів із ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні: 128 хворих з інсулінорезистентністю та 76 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. На третьому етапі оцінено ефективність комплексного лікування залежно від *H. pylori*-статусу.

Обсяг клінічного матеріалу є достатнім для вирішення поставлених завдань. Критерії включення та виключення сформульовані, групи сформовані за характером порушень вуглеводного обміну, а лікувальні підгрупи – за наявністю

або відсутністю *H. pylori*. Від усіх пацієнтів отримано письмову згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів; методика дослідження відповідала положенням Гельсінської декларації та чинному законодавству України.

У роботі застосовано комплекс загальноклінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів. Досліджено показники функціонального стану печінки, вуглеводного й ліпідного обмінів, інсулін, С-пептид, HbA1c та індекс HOMA-IR. *H. pylori* визначали шляхом виявлення антигену у зразках калу, а під час ФЕГДС застосовували швидкий уреазний тест. Ступінь ураження печінки оцінювали за допомогою FibroMax, онлайн-фібротесту, еластометрії та стеатометрії. Під час еластометрії проводили п'ять послідовних вимірювань, медіану яких використовували як остаточний показник жорсткості печінки, а ступінь фіброзу визначали за шкалою METAVIR.

Стан слизової оболонки стравоходу оцінювали за результатами ФЕГДС із використанням Лос-Анджелеської класифікації. Добовий рН-моніторинг стравоходу проводили з аналізом тривалості кислотної експозиції, кількості та тривалості рефлюксів і розрахунком індексу DeMeester. Для оцінки кардіометаболічних змін виконували добове моніторування артеріального тиску. Статистичну обробку здійснювали із застосуванням описового, порівняльного та кореляційного аналізів, параметричних і непараметричних критеріїв. Застосований комплекс методів відповідає поставленим завданням, а висновки логічно впливають із отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертації полягає у комплексному визначенні клініко-інструментальних особливостей ГЕРХ у хворих на МАЖХП та ожиріння з різним характером порушень вуглеводного обміну. Автором уточнено роль *H. pylori* у формуванні клінічного перебігу ГЕРХ, визначено зв'язок персистування інфекції зі ступенем ожиріння, клінічною формою захворювання та вираженістю ендоскопічного ураження стравоходу.

Встановлено, що у 37,5 % хворих на МАЖХП діагностовано ГЕРХ. Частота рефлюксної хвороби була вищою у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ніж у хворих з інсулінорезистентністю. У пацієнтів із ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні позастравохідна симптоматика виявлялася у 51,6 % хворих з інсулінорезистентністю та у 65,8 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. *H. pylori* виявлено у 68,4 % обстежених; інфекція частіше діагностувалася при

ожирінні II–III ступенів та асоціювалася з вираженішими ендоскопічними змінами.

Суттєве наукове значення мають результати щодо взаємозв'язку фіброзу печінки та тяжкості ГЕРХ. У хворих обох груп переважали ступені фіброзу F2 і F3 за METAVIR. Встановлено залежність ураження стравоходу LA-B та LA-C від фіброзу F2–F3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу ураження LA-D корелювало зі ступенем фіброзу F2 при стравохідній формі ГЕРХ та з F3 при позастравохідному перебігу.

Доведено закономірні зміни показників добового рН-моніторингу залежно від ступеня ожиріння та H. pylori-статусу. Загальний час із рН < 4 був достовірно збільшений в обох групах, із максимальними змінами у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Також визначено зв'язки між ступенем ожиріння, дуоденогастральним рефлюксом і показниками добового моніторингу артеріального тиску.

Новим практично орієнтованим результатом є запропонований диференційований підхід до лікування залежно від H. pylori-статусу. H. pylori-позитивним хворим проводили чотирикомпонентну ерадикаційну терапію з подальшим застосуванням езомепразолу та альгінат-вмісної суспензії. H. pylori-негативні пацієнти отримували езомепразол у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою та ребаміпідом. Ефективність комплексного лікування підтверджена позитивною динамікою клінічних симптомів, ендоскопічних змін, частоти дуоденогастрального рефлюксу та високими показниками ерадикації H. pylori.

Теоретичне та практичне значення роботи

Теоретичне значення дослідження полягає у поглибленні уявлень про взаємозв'язок метаболічних порушень, ступеня фіброзу печінки, ожиріння, H. pylori-статусу та клініко-інструментальних проявів ГЕРХ. Отримані результати дають змогу розглядати рефлюксну хворобу в цієї категорії пацієнтів як складову комплексної коморбідної патології, що потребує оцінки не лише симптомів і стану стравоходу, але й функціонального стану печінки та вуглеводного обміну.

Практична цінність роботи визначається обґрунтуванням доцільності проведення ФЕГДС і добового рН-моніторингу у хворих на МАЖХП та ожиріння, особливо при порушеннях вуглеводного обміну та позастравохідній симптоматиці. Визначення H. pylori рекомендовано використовувати для прогнозування особливостей клінічного перебігу і ступеня ендоскопічного ураження стравоходу, а показники ІМТ, функціонального стану печінки та вуглеводного обміну – для формування комплексної лікувальної тактики.

Встановлено доцільність включення УДХК до комплексної терапії *H. pylori*-негативних хворих з метою зменшення вираженості дуоденогастрального рефлюксу. Поєднання езомепразолу, УДХК і ребаміпіду сприяло зменшенню типових та позастравохідних проявів ГЕРХ і покращенню стану слизової оболонки стравоходу. У *H. pylori*-позитивних хворих частота ерадикації становила 90,5 % при інсулінорезистентності та 84,6 % при цукровому діабеті 2 типу. Результати дослідження впроваджено у клінічну роботу та навчальний процес закладів, наведених у дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць: 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей в іноземних виданнях, що індексуються у базі Scopus, і 5 публікацій у матеріалах конгресів, з'їздів та конференцій. Тематика публікацій охоплює основні напрями дисертації: *H. pylori*-асоційовані стани, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, добовий рН-моніторинг, добове моніторування артеріального тиску, МАЖХП і комплексне лікування ГЕРХ. Основні положення, наукова новизна та практичні результати роботи відображені у публікаціях достатньо повно.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності та оформлення

Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках машинописного тексту, з яких 133 сторінки становить основний текст. Роботу проілюстровано 38 таблицями та 33 рисунками. Список використаних джерел містить 183 найменування, з них 19 кирилицею та 164 латиницею. Дисертація включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури й додатки.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, наведено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету і шість завдань, визначено об'єкт, предмет та методи дослідження, розкрито наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувача, апробацію і публікації. Основні положення вступу відповідають подальшому змісту роботи.

Перший розділ «Метаболічно-асоційовані захворювання та гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – особливості поєданого перебігу, тактика ведення пацієнтів» складається з чотирьох підрозділів. У ньому проаналізовано метаболічний синдром та його складові, ожиріння і МАЖХП, місце ГЕРХ серед метаболічно-асоційованих захворювань та сучасні підходи до

лікування рефлюксної хвороби. Огляд літератури послідовно підводить до необхідності власного дослідження.

У другому розділі детально наведено загальноклінічну характеристику хворих, лабораторно-інструментальні методи, схеми лікування та методику статистичної обробки. Позитивної оцінки заслуговує поетапна організація дослідження, застосування комплексної оцінки метаболічних і печінкових показників, поєднання ФЕГДС із добовим рН-моніторингом та використання еластометрії печінки. Лікувальні підгрупи сформовані відповідно до *H. pylori*-статусу, що узгоджується з метою диференційованої терапії.

Третій розділ присвячено загальноклінічній характеристиці хворих із МАЖХП і порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Встановлено, що у 86,6 % пацієнтів були порушення вуглеводного обміну: у 59,8 % – інсулінорезистентність, у 26,8 % – цукровий діабет 2 типу. У 58,6 % хворих діагностовано ожиріння різного ступеня, у 27,9 % – надмірну масу тіла. Артеріальна гіпертензія визначена у 74,0 % хворих, а ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – у 59,8 %. Серед останніх переважала GERX, яку встановлено у 37,5 % пацієнтів.

Четвертий розділ є центральним за змістом і містить чотири підрозділи. У ньому проаналізовано загальноклінічні особливості GERX, її стравохідні та позастравохідні форми, ендоскопічні зміни, показники добового рН-моніторингу, дуоденогастральний рефлюкс, добовий профіль артеріального тиску та фактори, що впливають на формування захворювання. Встановлено переважання позастравохідної симптоматики, високу частоту *H. pylori*, тяжчі ендоскопічні зміни при цукровому діабеті 2 типу та взаємозв'язок ступеня ураження стравоходу з фіброзом печінки й ожирінням.

П'ятий розділ присвячено порівняльній оцінці ефективності лікування. Наведено динаміку типових і позастравохідних симптомів, ендоскопічних змін, дуоденогастрального рефлюксу, показників функціонального стану печінки, вуглеводного та ліпідного обмінів, а також частоту ерадикації *H. pylori*. У *H. pylori*-негативних пацієнтів після лікування встановлено вираженішу позитивну ендоскопічну динаміку; частота дуоденогастрального рефлюксу зменшилася як при стравохідних, так і при позастравохідних формах GERX. Розділ має чітке практичне спрямування.

У розділі аналізу та узагальнення отримані результати зіставлено з даними літератури, наведено їх клінічне тлумачення та обґрунтовано комплексний підхід до обстеження й лікування. Сім висновків відповідають поставленим завданням і

відображають основні результати дослідження. Практичні рекомендації конкретизують діагностичний і лікувальний підходи до хворих на ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні.

Академічна доброчесність

За результатами ознайомлення з рукописом дисертації порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Дисертація містить результати власних досліджень здобувача, а використані положення і дані інших авторів супроводжуються відповідними посиланнями. Особистий внесок здобувача у відбір та обстеження хворих, статистичну обробку, розроблення схем лікування, формулювання висновків і практичних рекомендацій викладено у роботі.

Зауваження та побажання

Загалом позитивно оцінюючи дисертаційну роботу, слід зазначити окремі недоліки, які не мають принципового характеру та не впливають на достовірність основних положень і висновків.

1. У різних частинах рукопису паралельно використано історичний термін «неалкогольна жирова хвороба печінки», термін «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» та англomовне позначення MASLD. З огляду на тривалий період виконання дослідження це зрозуміло, однак у тексті доцільно було б ще чіткіше пояснити співвідношення цих термінів і послідовно використовувати обране основне позначення.
2. Окремі таблиці та рисунки містять значний обсяг цифрової інформації, а частина показників повторно наводиться у розділі аналізу й узагальнення. Подання частини результатів у вигляді узагальненого діагностично-лікувального алгоритму полегшило б їх сприйняття та практичне використання.
3. Лікувальний етап передбачав застосування комплексних багатокomпонентних схем, сформованих залежно від Н. pylori-статусу. Такий дизайн дає змогу оцінити ефективність комплексної тактики, однак не дозволяє окремо визначити внесок кожного препарату у досягнутий клінічний та ендоскопічний ефект.

Наведені зауваження мають рекомендаційний характер і не знижують загальної позитивної оцінки дисертації, її наукової новизни та практичного значення.

Питання для наукової дискусії

1. Якими неінвазивними методами у роботі оцінювали ступінь фіброзу печінки та які взаємозв'язки встановлено між фіброзом F2–F3 за METAVIR і тяжкістю клініко-ендоскопічних проявів ГЕРХ?
2. Які результати дослідження обґрунтовують включення урсодезоксихолієвої кислоти до комплексного лікування *H. pylori*-негативних хворих із ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні, зокрема з огляду на наявність і динаміку дуоденогастрального рефлюксу?
3. Які відмінності клінічного перебігу ГЕРХ, функціонального стану печінки та ступеня її фіброзу встановлено між пацієнтами з інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2 типу та яке практичне значення мав такий поділ?

Висновок

Дисертаційна робота Гечка Михайла Михайловича «Особливості діагностики та лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки та ожирінні» є завершеною самостійною науковою працею, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання щодо підвищення ефективності діагностики й лікування ГЕРХ у хворих на МАЖХП та ожиріння. За актуальністю теми, обсягом і методичним рівнем дослідження, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням, повнотою опублікування матеріалів дисертація відповідає вимогам пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, що застосовується до цієї процедури відповідно до підпункту 7 пункту 2 розділу XV Закону України «Про вищу освіту», та вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 17 жовтня 2012 року № 1112 «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби».

Професор кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Підпис
завіряю
Відділ
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова



Катерина ПІВТОРАК

Відділ
Мед. Півторак К.В.
до спеціалізованої
випускної ради
2017.08.10
Секретар
Рудикова

