

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора ФЕДІВА Олександра Івановича на 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 становлять поширену коморбідну основу для формування уражень різних органів і систем. У дисертаційній роботі показано, що вісцеральне ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, артеріальна гіпертензія і фіброз печінки часто поєднуються в одного пацієнта. За таких умов захворювання органів травлення, зокрема гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, можуть мати складніший клінічний перебіг, частіше проявлятися позастравохідною симптоматикою та супроводжуватися вираженішим ендоскопічним ураженням стравоходу.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба є одним із найпоширеніших захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Її клінічне значення визначається не лише типовими проявами у вигляді печії, кислої регургітації та дисфагії, а й можливістю позастравохідних проявів, ерозивного езофагіту та прогресування ураження слизової оболонки стравоходу. Особливу діагностичну проблему становлять пацієнти з ожирінням і МАЖХП, у яких симптоми ГЕРХ можуть маскуватися під кардіологічні, бронхолегеневі, отоларингологічні та стоматологічні порушення.

У представленій роботі ГЕРХ розглядається не ізольовано, а в контексті метаболічної коморбідності. Автором проаналізовано вплив характеру порушень вуглеводного обміну, ступеня ожиріння, персистування *Helicobacter pylori*, фіброзу печінки, дуоденогастрального рефлюксу та змін добового рН-профілю стравоходу на клінічний перебіг захворювання. Такий підхід відповідає реальній клінічній практиці внутрішньої медицини, де у більшості пацієнтів одночасно наявні кілька взаємопов'язаних патологічних станів.

Актуальність роботи посилюється розробленням диференційованої лікувальної тактики залежно від Н. *pylori*-статусу. У дисертації оцінено клінічну та ендоскопічну ефективність комплексних схем лікування, частоту ерадикації Н.

pylori і динаміку дуоденогастрального рефлюксу. Отже, тема дисертаційної роботи Гечка Михайла Михайловича є актуальною, науково обґрунтованою та практично значущою для внутрішньої медицини й гастроентерології.

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 наукових тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій

Мета дисертаційної роботи сформульована чітко та полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні на підставі вивчення клінічного перебігу, вираженості ендоскопічних уражень стравоходу, персистування *H. pylori*, змін показників добового рН-моніторингу та характеру порушень вуглеводного обміну. Шість завдань дослідження послідовно охоплюють частоту ГЕРХ, її клінічні форми, ендоскопічні зміни, показники добового рН-моніторингу і добового моніторингу артеріального тиску, а також обґрунтування комплексного лікування.

Дослідження виконано у три етапи. На першому етапі проведено комплексне обстеження 946 хворих на НАЖХП/МАЖХП з оцінкою клінічних, антропометричних, метаболічних показників та стану верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. На другому етапі поглиблено обстежено 204 пацієнтів із ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні. Залежно від характеру порушень вуглеводного обміну 128 хворих віднесено до групи з інсулінорезистентністю, а 76 пацієнтів – до групи з цукровим діабетом 2 типу. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. На третьому етапі оцінено ефективність лікування у підгрупах, сформованих залежно від *H. pylori*-статусу.

Обсяг клінічного матеріалу є достатнім для вирішення поставлених завдань. У роботі наведені критерії формування груп, а розподіл пацієнтів за характером порушень вуглеводного обміну дозволив зіставити клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики у хворих з інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2 типу. Проведення дослідження за письмовою згодою пацієнтів і дотримання положень Гельсінської декларації забезпечили відповідність роботи принципам біоетики.

У дисертації використано загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи. Оцінювали показники функціонального стану печінки, вуглеводного та ліпідного обмінів, рівні інсуліну, С-пептиду, глікованого гемоглобіну та індекс HOMA-IR. Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювали згідно з відповідними рекомендаціями та уніфікованим клінічним протоколом, а інсулінорезистентність оцінювали за індексом HOMA-IR, нормальним значенням якого в роботі вважали показник до 2,5.

Н. рулогі визначали за антигеном у зразках калу та за допомогою швидкого уреазного тесту під час ФЕГДС. Стан слизової оболонки стравоходу оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією. Для об'єктивізації кислотної експозиції виконували добовий рН-моніторинг стравоходу з визначенням відсотка часу з $\text{pH} < 4$ у різних положеннях тіла, загальної кількості рефлюксів, кількості епізодів тривалістю понад 5 хвилин, тривалості найдовшого рефлюксу та індексу DeMeester. Значення індексу понад 14,72 розцінювали як ознаку патологічного гастроезофагеального рефлюксу.

Ступінь ураження печінки оцінювали за допомогою FibroMax, онлайн-фібротесту, еластометрії та стеатометрії. При еластометрії проводили п'ять послідовних вимірювань, а медіану використовували як остаточний показник жорсткості печінки; ступінь фіброзу визначали за шкалою METAVIR. Добове моніторування артеріального тиску дозволило оцінити систолічний і діастолічний артеріальний тиск, їх добові індекси та варіабельність. Статистичну обробку виконували із застосуванням параметричних і непараметричних методів, порівняльного та кореляційного аналізів. Застосовані методики відповідають меті та завданням роботи, а наведені висновки ґрунтуються на отриманих результатах.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертації полягає у комплексному визначенні клініко-інструментальних особливостей GERX у хворих на МАЖХП та ожиріння з урахуванням характеру порушень вуглеводного обміну. Автором не лише встановлено частоту рефлюксної хвороби у загальній когорті пацієнтів із

МАЗХП, а й зіставлено її клінічний перебіг з *H. pylori*-статусом, ступенем ожиріння, фіброзом печінки, ендоскопічними змінами та показниками добового рН-моніторингу.

У 37,5 % хворих на МАЗХП виявлено ГЕРХ. порушення вуглеводного обміну встановлено у 86,6 % обстежених: інсулінорезистентність – у 59,8 %, цукровий діабет 2 типу – у 26,8 %. ГЕРХ достовірно частіше діагностували у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ніж у хворих з інсулінорезистентністю, що підтверджує значення характеру метаболічних порушень для формування уражень верхніх відділів травного тракту.

Встановлено особливості клінічної симптоматики ГЕРХ. Позастравохідний перебіг захворювання спостерігали у 51,6 % хворих з інсулінорезистентністю та у 65,8 % пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У хворих з інсулінорезистентністю атипові прояви частіше мали кардіологічний та отоларингологічний характер, тоді як у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу переважали кардіологічні й бронхолегеневі прояви. Ці результати мають значення для своєчасного виявлення ГЕРХ у пацієнтів без виражених типових симптомів.

H. pylori виявлено у 68,4 % хворих із ГЕРХ при МАЗХП та ожирінні. Персистування інфекції частіше поєднувалося з ожирінням II–III ступенів, фіброзом печінки F2–F3 та вираженішими ендоскопічними змінами. У *H. pylori*-позитивних хворих з інсулінорезистентністю ГЕРХ частіше проявлялася типовою стравохідною симптоматикою. Водночас автор коректно не трактує *H. pylori* як єдину причину ГЕРХ, а використовує *H. pylori*-статус як один із чинників клінічної стратифікації та вибору лікування.

Важливими є результати ендоскопічного дослідження. У всіх пацієнтів поглибленого етапу підтверджено ерозивну форму ГЕРХ. У хворих із цукровим діабетом 2 типу як при типовому, так і при позастравохідному перебігу частіше виявляли ступені LA-C та LA-D. Показано зв'язок ступенів LA-B і LA-C з фіброзом F2–F3 в обох клінічних групах, а ступеня LA-D – з фіброзом F2–F3 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Окремої уваги заслуговують результати добового рН-моніторингу. В обох групах встановлено достовірне збільшення загального часу з $\text{pH} < 4$, кількості рефлюксів та інтегрального показника DeMeester. Максимальні зміни низки показників спостерігали у хворих із цукровим діабетом 2 типу. Встановлено залежність параметрів кислотної експозиції від ступеня ожиріння та *H. pylori*-статусу, що дозволило об'єктивізувати тяжкість рефлюксної хвороби у метаболічно обтяжених пацієнтів.

Наукову новизну становлять також результати добового моніторування артеріального тиску. Виявлено підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску зі значними добовими коливаннями, залежність індексів варіабельності від ступеня ожиріння та *H. pylori*-статусу, а також взаємозв'язок вираженості дуоденогастрального рефлюксу з окремими показниками варіабельності артеріального тиску.

Уперше запропоновано комплексне диференційоване лікування залежно від *H. pylori*-статусу. *H. pylori*-позитивним хворим призначали чотирикомпонентну ерадикаційну терапію у поєднанні із *Saccharomyces boulardii* з подальшим прийомом езомепразолу та альгінат-вмісної суспензії. *H. pylori*-негативні пацієнти отримували езомепразол, урсодезоксихолієву кислоту та ребаміпід на тлі модифікації способу життя й базисного лікування. Отримана позитивна клінічна та ендоскопічна динаміка підтвердила доцільність запропонованої тактики у досліджуваній когорті.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає у поглибленні уявлень про формування ГЕРХ у хворих на МАЖХП та ожиріння. Отримані дані демонструють, що клінічна форма та тяжкість ураження стравоходу пов'язані не з одним ізольованим чинником, а з поєднанням порушень вуглеводного обміну, ступеня ожиріння, фіброзу печінки, *H. pylori*-статусу та функціональних змін верхніх відділів травного тракту.

Практичне значення полягає в обґрунтуванні проведення ФЕГДС у хворих на МАЖХП та ожиріння, особливо за наявності інсулінорезистентності або цукрового діабету 2 типу. Доведено доцільність добового рН-моніторингу стравоходу при атиповому клінічному перебігу ГЕРХ, оскільки цей метод дозволяє об'єктивно оцінити кислотну експозицію і виявити патологічний рефлюкс за недостатньо вираженої типової симптоматики.

Визначення *H. pylori* запропоновано використовувати для прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ, оцінки ризику вираженішого ендоскопічного ураження та вибору лікувальної тактики. У *H. pylori*-позитивних хворих частота ерадикації становила 90,5 % у групі з інсулінорезистентністю та 84,6 % у групі з цукровим діабетом 2 типу. Після лікування відзначено зменшення типових і позастравохідних симптомів та покращення стану слизової оболонки стравоходу.

У *H. pylori*-негативних пацієнтів лікування езомепразолом, УДХК та ребаміпідом сприяло вираженій позитивній клінічній і ендоскопічній динаміці та зменшенню частоти дуоденогастрального рефлюксу. Робота також обґрунтовує

необхідність одночасної корекції маси тіла, порушень вуглеводного й ліпідного обмінів та функціонального стану печінки, тобто комплексного ведення пацієнта, а не ізольованого лікування окремого симптому.

Результати дослідження впроваджено у клінічну діяльність і навчальний процес, що підтверджує їх практичну спрямованість. Наведені рекомендації можуть бути використані лікарями внутрішньої медицини, гастроентерологами, ендокринологами та сімейними лікарями під час обстеження і лікування пацієнтів із поєднанням ГЕРХ, МАЖХП та ожиріння.

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, а також 5 тез у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. Публікації охоплюють основні напрями дослідження: *H. pylori*-асоційовані стани, порушення вуглеводного обміну, ожиріння, МАЖХП, добовий рН-профіль, добове моніторування артеріального тиску та комплексне лікування ГЕРХ. Основні положення, наукова новизна і практичні результати дисертації представлені у публікаціях достатньо повно.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках машинописного тексту, з яких 133 сторінки становить основний текст, і проілюстрована 38 таблицями та 33 рисунками. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел із 183 найменувань, з яких 19 кирилицею та 164 латиницею, і 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 й особистий внесок здобувача. Наведені положення відповідають змісту наступних розділів.

Перший розділ «Метаболічно-асоційовані захворювання та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – особливості поєднаного перебігу, тактика ведення пацієнтів» є оглядом літератури. У ньому проаналізовано метаболічний синдром та його складові, ожиріння, МАЖХП, ГЕРХ, *H. pylori*-асоційовані стани і сучасні підходи до ведення пацієнтів із поєднаною патологією. Огляд логічно підводить до необхідності власного клінічного дослідження.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» містить характеристику клінічних груп, опис трьох етапів роботи, критерії діагностики, лабораторні й інструментальні методики та схеми лікування. Позитивної оцінки заслуговує поєднання клінічної оцінки з ФЕГДС, добовим рН-моніторингом, визначенням *H. pylori*, оцінкою фіброзу печінки та добовим моніторингом артеріального тиску. Це дало змогу комплексно оцінити гастроентерологічний і метаболічний профіль пацієнтів.

У третьому розділі наведено загальноклінічну характеристику хворих із МАЖХП і порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Встановлено порушення вуглеводного обміну у 86,6 % хворих, збільшення індексу маси тіла у 86,5 % пацієнтів, ожиріння різного ступеня у 58,6 % та артеріальну гіпертензію у 74,0 % обстежених. Серед уражень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту переважала ГЕРХ, яку діагностовано у 37,5 % хворих.

Четвертий розділ присвячено клінічній характеристиці хворих на ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні. У ньому проаналізовано функціональний стан печінки, порушення вуглеводного й ліпідного обмінів, ступінь ожиріння, *H. pylori*-статус, клінічні форми ГЕРХ, ендоскопічні зміни, дуоденогастральний рефлюкс, показники добового рН-моніторингу стравоходу та добового моніторингу артеріального тиску. Розділ містить основний масив результатів, що формують наукову новизну роботи.

П'ятий розділ містить порівняльну оцінку ефективності лікування хворих на ГЕРХ при МАЖХП та ожирінні. Автором описано модифікацію способу життя, корекцію функціонального стану печінки та вуглеводного обміну, а також диференційовані схеми лікування залежно від *H. pylori*-статусу. Ефективність оцінювали за динамікою типових і позастравохідних симптомів, результатами повторної ФЕГДС, частотою дуоденогастрального рефлюксу та результатами ерадикації *H. pylori*.

У розділі аналізу та узагальнення автор зіставляє власні результати з даними літератури та формує цілісне уявлення про фактори, які впливають на ГЕРХ у хворих на МАЖХП та ожиріння. Висновки відповідають поставленим завданням і ґрунтуються на результатах дослідження. Практичні рекомендації конкретизують діагностичні та лікувальні підходи для *H. pylori*-позитивних і *H. pylori*-негативних пацієнтів. У цілому дисертація є завершеною науковою працею з логічною структурою та послідовним викладом матеріалу.

Академічна доброчесність

За результатами аналізу представленої дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності не виявлено. Використані положення інших авторів супроводжуються відповідними посиланнями, а результати власних досліджень, висновки та практичні рекомендації узгоджуються зі змістом роботи. Дисертація має ознаки самостійно виконаного завершеного дослідження.

Зауваження та побажання

1. У тексті дисертації паралельно використовуються терміни НАЖХП і МАЖХП, що пояснюється тривалим періодом виконання дослідження та зміною термінології, однак у завершеній роботі доцільно було б ще послідовніше уніфікувати назви нозології та відповідні аббревіатури.
2. Окремі таблиці й рисунки містять значний обсяг цифрового матеріалу, що підтверджує масштаб виконаного дослідження, але дещо ускладнює швидке сприйняття результатів. Частину даних можна було б додатково узагальнити у вигляді компактних клінічних схем.
3. Лікувальний етап має характер оцінки комплексних багатокомпонентних схем, сформованих залежно від Н. pylori-статусу, і не передбачає окремого рандомізованого порівняння внеску кожного лікарського засобу. Тому результати коректно характеризують ефективність комплексної тактики у досліджуваних підгрупах, але не дозволяють ізольовано оцінити ефект окремого компонента.
4. У деяких фрагментах викладу наявні повтори цифрових результатів у тексті та таблицях, а також поодинокі громіздкі формулювання. Ці редакційні особливості не впливають на достовірність результатів і загальну наукову цінність роботи.

Наведені зауваження мають рекомендаційний характер, не ставлять під сумнів основні наукові положення та не знижують загальної позитивної оцінки дисертації.

Питання для наукової дискусії

1. Які відмінності частоти та клінічного перебігу GERX Ви встановили між пацієнтами з інсулінорезистентністю і хворими на цукровий діабет 2 типу, та за якими показниками в роботі верифікували ці порушення вуглеводного обміну?
2. Як, за результатами Вашого дослідження, слід інтерпретувати Н. pylori-статус у хворих на GERX при МАЖХП та ожирінні та які власні дані обґрунтували використання цього показника для вибору диференційованої лікувальної тактики?

3. Яке додаткове діагностичне значення мав добовий рН-моніторинг стравоходу порівняно з клінічною та ендоскопічною оцінкою і які залежності між показниками кислотної експозиції та ступенем ожиріння були встановлені у роботі?

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».

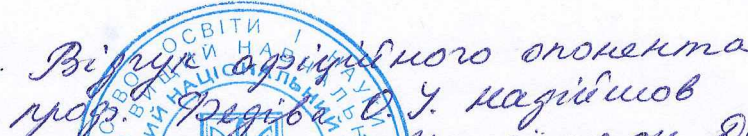
Завідувач кафедри внутрішньої
медицини Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор


Олександр ФЕДІВ

Підпис професора О.І. Федіва засвідчую:



(підпис) (власне ім'я та прізвище)


Відрок авторського опонента
проф. Федіва О. І. надійшов
до секретарства вченої ради 06.05.06
02.05.2006 р.
Вчений секретар спецради
Ірина РУДАНОВА

