

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Железнякової Наталі Мерабівни про дисертаційну роботу Дрозд Вікторії Юрїївни на тему: «Особливості клінічного перебігу та механізмів взаємообтяження стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, шляхи патогенетичної корекції», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 – Охорона здоров'я)

### Актуальність теми роботи:

На даному етапі розвитку медицини, актуальним залишається вивчення поєднання захворювань різних систем організму у одного хворого та механізмів їх взаємообтяження. Зокрема, захворювань системи травлення та серцево-судинної системи, адже гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та стабільна стенокардія напруги (ССН) є важливими медичними, соціальними та економічними хворобами, що призводять до зниження якості життя хворих та втрати працездатності.

Протягом останніх років спостерігається зростання частоти розвитку ГЕРХ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) порівняно з пацієнтами, які не страждають на це захворювання. Розвиток даної коморбідності може бути зумовлений первинними нервово-рефлекторними, гуморальними та судинними механізмами – внаслідок дисфункції ендотелію та порушення мікроциркуляції, розладів ліпідного гомеостазу з атеросклеротичним ураженням судин, у тому числі гастроєзофагеальної зони, агресивним пошкоджуючим впливом активних форм кисню, які утворюються під час гіпоксії, на ендотелій та епітелій верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Окрім цього, значну роль відіграє базисна терапія хронічних форм ІХС, з використанням донаторів монооксиду нітрогену – нітратів, блокаторів кальцієвих каналів,  $\beta$ -адреноблокаторів, прийом яких супроводжується зростанням частоти транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера, розвитку його недостатності та зростанням тривалості контакту

слизової оболонки стравоходу з агресивним шлунковим вмістом, що зумовлює виникнення ГЕРХ. У свою чергу, ацетилсаліцилова кислота, яка є інгібітором циклооксигенази-1 та -2, має ульцерогенні ефекти та знижує протекторні властивості слизової оболонки стравоходу, що супроводжується зниженням її регенераторної здатності та ерозуванням.

Близьке анатомічне положення та спільність іннервації серця й стравоходу зумовлюють тригерний вплив гастроєзофагеального рефлюксу на виникнення коронарної вазоконстрикції, що може бути пусковим механізмом патологічних процесів, які ініціюють дестабілізацію коронарного кровотоку й порушень ритму серця у хворих на ІХС. Біль у проекції стравоходу, зумовлений гастроєзофагеальним рефлюксом може імітувати біль, притаманний нападу стенокардії та поєднуватися з симптомами вегетативної дисфункції – страхом смерті, утрудненим диханням, кардіалгією, тривогою, емоційною нестійкістю, синестопатіями тощо. Це ставить перед лікарями та перед дослідниками нові завдання – створення алгоритму якісної диференціальної діагностики цих захворювань та призначення раціональної схеми лікування. Вивчення патогенетичних механізмів взаємообтяження перебігу ГЕРХ та стабільної стенокардії напруги лежить в основі вдосконалення не лише діагностичного пошуку, а й у створенні патогенетично обґрунтованої, раціоналізованої схеми лікування пацієнтів із такою коморбідністю, що дозволить вирішити соціально-значущі та економічно-важливі проблеми нашої країни – покращення якості та збільшення тривалості життя людей.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Дрозд Вікторії Юріївни є частиною комплексних науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» на теми:

Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (№ державної реєстрації: 0114U002475, 2014-2018 рр) та «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0119U101344, 2019-2023 рр.), що наразі виконується.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність основних наукових  
положень, висновків, практичних рекомендацій, сформованих у  
дисертації.**

Основні наукові положення дисертаційної роботи, що виносяться на захист, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані у достатній мірі. Це підтверджується ґрунтовним добром хворих (148 осіб), які розподілені на 3 групи та обстежені за допомогою клініко-лабораторних методів дослідження, відповідних до поставлених завдань. 88 хворих із коморбідним перебігом ГЕРХ та ССН (2 група) було поділено, шляхом рандомізації на 2 підгрупи (основну та контрольну), з метою вивчення ефективності та порівняння між собою запропонованих автором програм лікувальної тактики, відповідно до принципів доказової медицини.

Дрозд В.Ю. у роботі застосувала декілька ступенів статистичної обробки отриманих результатів дослідження, включаючи теорію відношення шансів, ризиків, кореляційний аналіз, ROC-аналіз за допомогою спеціалізованих статистичних програм, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень з позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення, як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів,  
сформульованих у дисертації.**

Наукова новизна дисертаційного дослідження полягає у тому, що

автором вперше розроблено вірогідну концепцію взаємообтяження перебігу ГЕРХ та ССН, в основі якої лежить недостатність систем антиоксидантного захисту разом із достовірною активацією оксидативного та нітрозитивного стресів, зростання глибини дисліпідемії та активація плазмового протеолізу, пригнічення фібринолізу, розвиток ендотеліальної дисфункції із зростанням агрегаційної здатності тромбоцитів, яка поглиблюється на тлі гіперпролактинемії. Доведено негативний вплив зростання рівня пролактину сироватки крові у розвиток та прогресування коморбідного перебігу ГЕРХ та ССН: встановлено пряму кореляційну залежність між вмістом пролактину та вираженістю запальних змін у стравоході, ступенем та швидкістю агрегації тромбоцитів, кількістю епізодів ішемії міокарду та фракцією викиду лівого шлуночка.

Вивчено та проаналізовано якість життя хворих на ГЕРХ та ССН в умовах коморбідності шляхом вивчення показників фізичного та психічного компонентів здоров'я. Описано вплив наявності тривоги на виникнення гіперпролактинемії у хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та ССН.

На основі вивчення результатів опитувальника Спілбергера-Ханіна, розроблено спосіб прогнозування виникнення можливих симптомів стенокардії під час проведення езофагогастродуоденофіброскопії у хворих на ГЕРХ та ССН та спосіб попередження їх виникнення.

На підставі проведених досліджень розроблено ефективну програму комплексного лікування хворих на ГЕРХ та ССН. Доведено доцільність застосування мельдонію і його позитивний вплив на патогенетичні механізми взаємообтяження перебігу ГЕРХ та ССН, що дозволило істотно підвищити ефективність лікування хворих з такою коморбідністю.

Наукова новизна роботи підтверджена 4 патентами України на корисну модель. Одержані результати дисертаційного дослідження Вікторії Юрїївни Дрозд суттєво розширюють знання щодо патогенетичних

механізмів взаємообтяження перебігу ГЕРХ та ССН та методів лікування даного «нозологічного тандему».

### **Практичне значення дисертаційного дослідження**

Практичне значення основних наукових положень дисертації полягає у поглибленні розуміння концепції взаємообтяження коморбідного перебігу ГЕРХ та ССН, доведенні високої чутливості та діагностичної цінності добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу у діагностиці латентної ГЕРХ у хворих на ССН. Обґрунтовано ефективність проведення медикаментозної підготовки хворих на ГЕРХ та ССН з метою попередження виникнення симптомів стенокардії та змін на ЕКГ під час проведення езофагогастроуденофіброскопії. Розроблено програму диференційованого лікування хворих на ГЕРХ та ССН за умов коморбідності та доведено доцільність та ефективність додаткового призначення мельдонію.

Наукові розробки впроваджено в практичну роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України (смт Млинів Рівненської області, м. Борців Тернопільської області, м. Житомир, м. Хмельницький, м. Одеса), матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях кафедрами терапевтичного профілю ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» та Одеського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

### **Повнота викладу основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів в опублікованих працях.**

Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації достатньо повно представлені у наукових працях. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 32 наукових роботи, із них: 11 статей, зокрема 10 – у фахових виданнях України та 1 у закордонному

виданні, індексованому у наукометричній базі Scopus, отримано 4 патенти на корисну модель та 17 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Повнота публікацій повністю відповідає вимогам рівня наукової кваліфікаційної роботи.

### **Загальна характеристика та структура дисертації**

Дисертаційна робота написана українською мовою за типовим зразком на 277 сторінках друкованого тексту. Із дотриманням традиційної структури роботи і складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури (1 розділ), опису матеріалів та методів дослідження (2 розділ), п'яти розділів власних досліджень (3-7 розділи), аналізу та узагальнення одержаних результатів (8 розділ), висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який налічує 317 найменувань з яких 118 кирилицею та 199 латиницею.

У **вступі** досить переконливо розкрито сутність наукової проблеми, визначено напрямок основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, обґрунтовано доцільність проведення досліджень та необхідність якісної корекції базисної терапії ГЕРХ та ССН. Чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовані новизна і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації матеріалів дисертації.

**Огляд літератури** складається із сучасного аналізу даних літератури про відомі клінічні та патофізіологічні механізми взаємного негативного впливу на розвиток та прогресування коморбідної патології при ГЕРХ та ССН. Відбір літературних джерел їх критичний аналіз свідчить про високу ерудицію автора дисертаційної роботи. Дані, представлені дисертантом, вичерпно пояснюють необхідність проведення досліджень та вдосконалення лікування хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та ССН.

У **другому** розділі, «**Матеріали та методи дослідження**», наводиться детальна клінічна характеристика хворих із аналізом тривалості хвороб, гендерним поділом у групах та відсотковим співвідношенням кількості хворих, залежно від ступеня ураження стравоходу, функціонального класу стенокардії. Дисертант докладно описує усі, використані у роботі, клінічні, лабораторні, інструментальні методи досліджень, які відповідають поставленим завданням.

**Третій** розділ присвячений аналізу особливостей клінічного перебігу, ендоскопічної картини ураження гастроєзофагеальної зони та результатів інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу вмісту стравоходу з аналізом особливостей та характеристики патологічного гастроєзофагеального рефлюксу у хворих на ГЕРХ за ізолюваного перебігу та за коморбідної ССН, проводить порівняння отриманих результатів. Розділ оформлений гарно, ілюстрований мікрофотографіями.

Розділ **четвертий** містить результати вивчення вираженості оксидативного та нітрозитивного стресів, вмісту в крові компонентів системи антиоксидантного захисту, ліпідного спектру крові та вираженості дисліпідемії, активності плазмового протеолізу та фібринолізу, агрегаційної здатності тромбоцитів, вмісту пролактину у сироватці крові. Також автор описує та аналізує встановлені кореляційні зв'язки між показниками, які підлягали вивченню, серед хворих на ГЕРХ з коморбідною ССН.

**П'ятий** розділ присвячений аналізу вираженості тривоги та депресії, встановлених за допомогою опитувальника HADS, а також якості життя (опитувальник SF-36) серед хворих на ГЕРХ та ССН за умов коморбідності та серед груп хворих на ізолювану ССН та ізолювану ГЕРХ. Автором проаналізовано отримані результати досліджень та встановлено, що сумарний показник стану як психологічного, так і фізичного компонентів здоров'я знижується відповідно до зростання клінічної вираженості ГЕРХ за

даними опитувальника та результатами добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу.

**Шостий** розділ містить результати вивчення особливостей клінічного перебігу стабільної стенокардії напруження у хворих із супутньою ГЕРХ. Проведено аналіз частоти виявлення типових, для ССН, скарг, частоти нападів стенокардії, частоти прийому нітрогліцерину, аналіз результатів Холтерівського моніторингу ЕКГ, даних ехокардіографії та проведено порівняння отриманих результатів із результатами хворих на ізольовану ССН. Друга частина розділу присвячена аналізу ризику виникнення типових, для стенокардії скарг, під час проведення езофагогастроуденофіброскопії у хворих із коморбідним перебігом ГЕРХ та ССН. Автором також розроблено та апробовано спосіб медикаментозної підготовки хворих на ІХС із застосуванням фенібуту до проведення ендоскопічної діагностики стану верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з метою попередження виникнення негативних серцево-судинних подій під час її проведення.

У **сьомому** розділі викладено суть оптимізованого автором способу лікування хворих та ГЕРХ та СНН за умов коморбідності. Висвітлено ефективність корекції базисної терапії та обґрунтовано доцільність застосування мельдонію в комплексному лікуванні хворих на коморбідні ГЕРХ та ССН. Детально описано вплив запропонованої схеми лікування на динаміку клінічних проявів ГЕРХ та ССН, стан оксидантно-антиоксидантної системи, стан систем плазмового протеолізу та фібринолізу, агрегаційної активності тромбоцитів, нітрозитивного стресу, дисліпідемії, рівень пролактину та інтенсивності проявів тривоги, депресії, покращення якості життя хворих, скоротливої здатності міокарду лівого шлуночка та нижнього стравохідного сфінктера, достовірного зменшення частоти та тривалості епізодів больової та безбольової ішемії міокарду.



У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів досліджень» у лаконічній формі описано суть роботи та результати виконання поставлених завдань. Дисертант підводить підсумок одержаних важливих за змістом результатів дослідження та розкриває концепцію патогенезу взаємообтяження перебігу ГЕРХ та ССН, ефективність корекції базисної терапії ГЕРХ та ССН із додаванням мельдонію.

**Висновки та практичні рекомендації** відповідають поставленій меті, завданням, отриманим результатам та підкреслюють основні наукові положення проведених досліджень і є логічним завершенням роботи.

**Список використаних джерел** складений у алфавітному порядку, оформлений згідно з існуючими вимогами. Містить достатню кількість сучасних вітчизняних та закордонних джерел, серед яких переважаюча кількість – джерела останніх 5 років.

Таким чином, у цілому, дисертація написана зрозумілою, літературною українською мовою, містить хороший науковий виклад текстового та ілюстративного матеріалу, усі необхідні розділи та є завершеною науковою працею.

При детальному ознайомленні зі змістом роботи виникло кілька запитань, на які, в порядку дискусії, було б бажано отримати відповіді:

1. Об'єктом дослідження у Вашій роботі є жінки у клімактеричному періоді, чи отримували пацієнтки замісну гормональну терапію? Чи були виявлені відмінності рівнів пролактину при аналізі за гендерним аспектом?
2. Які, на Вашу думку, механізми підвищення тонуусу нижнього стравохідного сфінктера реалізувалися у хворих, які не приймали прокінетичні препарати?
3. Чи спостерігалися порушення ритму у пацієнтів з ГЕРХ та ССН під час терапії прокінетиками?

4. Які практичні рекомендації Ви можете запропонувати щодо тактики застосування нітратів при веденні хворих з коморбідністю ГЕРХ та ССН?

За результатами проведеного аналізу дисертаційної роботи було виявлено наступні недоліки:

1. В роботі надано багато цифрового матеріалу, який в деяких випадках слід було би подати у вигляді рисунків.
2. З позиції клінічної значущості роботи і тривалості проведеного дослідження було б доцільно представити клінічні спостереження – виписки з історії хвороб.
3. У роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки.

Вказані недоліки та зауваження не носять принципового характеру і не понижують позитивної оцінки дисертаційної роботи В.Ю. Дрозд у цілому. Загалом робота справляє гарне враження: актуальна, адекватно поставлена мета та завдання, вдало підібрані методики дослідження, змістовний виклад результатів досліджень, вагома новизна роботи, що є свідченням зрілості автора як перспективного клініциста і науковця.

#### **Висновок щодо відповідності встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Дрозд Вікторії Юріївни на тему: «Особливості клінічного перебігу та механізмів взаємообтяження стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, шляхи патогенетичної корекції» є самостійною завершеною науковою працею, яка містить нові, науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну науково-практичну задачу, що стосується оптимізації діагностики та терапевтичної тактики при гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі та стабільній стенокардії напруження за їх коморбідності. Робота має суттєве наукове та практичне значення для клінічної медицини: внутрішньої медицини, сімейної медицини, гастроентерології та кардіології.

У роботі відсутні ознаки порушень академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Дрозд Вікторії Юріївни «Особливості клінічного перебігу та механізмів взаємообтяження стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, шляхи патогенетичної корекції» за актуальністю, обсягом досліджень, результатами, науковою новизною і практичним значенням повністю відповідає п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи» «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізацією 14.01.02 – внутрішня медицина, а її автор Дрозд Вікторія Юріївна, заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора філософії.

12.08.2020р.

**Офіційний опонент:**  
професор кафедри внутрішньої  
медицини №1 Харківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



**Н.М. Железнякова**

Підпис доктора медичних наук, професора Железнякової Н.М. засвідчую