

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента завідувача кафедри

клінічної патології та судової медицини

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,

доктора медичних наук, професора Дядик Олени Олександрівни

на дисертаційну роботу Жигаль Юлії Володимирівни

на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих:

особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування»,

на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

(наукова спеціальність «14.01.02 – Внутрішні хвороби»)

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) посідають провідне місце серед патології шлунково-кишкового тракту у дітей, підлітків і молодих дорослих, суттєво погіршуючи якість життя та соціальну адаптацію пацієнтів. Незважаючи на високу поширеність, діагностика та лікування цих станів у молодіжній популяції залишаються недостатньо розробленими. Більшість даних отримані у дорослих пацієнтів та не можуть бути повністю екстрапольовані на дітей та підлітків. Особливу роль у патогенезі ФЗК відіграють зміни кишкової мікробіоти, наявність синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) та генетично зумовлені варіанти імунної відповіді, однак ці механізми вивчені фрагментарно. Необхідність поглибленого аналізу ролі мікробіому, ентеротипів та поліморфізму генів Toll-подібних рецепторів у розвитку ФЗК у підлітків і молодих дорослих, а також потреба у персоналізованих підходах до терапії визначають актуальність обраної теми. Дисертаційне дослідження Жигаль Ю.В. спрямоване на уточнення патогенетичних варіантів функціональних порушень та розробку індивідуалізованих схем лікування, що має вагомим теоретичне й практичне значення для сучасної педіатрії та гастроентерології.

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

Дисертаційне дослідження аспірантки Жигаль Ю.В. виконано в межах науково-дослідних робіт кафедр терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» (реєстраційний номер 0122U200997) та терапії НУОЗ імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (РК 0119U101507). Дисертантка є виконавцем фрагменту даної роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Основні положення, висновки та рекомендації є достовірними, базуються на основі достатнього клінічного матеріалу. Застосовано сучасні методи статистичної обробки даних із ретельною перевіркою достовірності отриманих результатів та обґрунтуванням наукових положень і висновків. Усі проведені дослідження були схвалені Комісією з питань біоетики та не містять даних, що суперечать морально-етичним нормам і сучасним вимогам. Роботу виконано з використанням метрологічно повіреної медичної апаратури. Достовірність отриманих результатів підтверджено застосуванням відповідних статистичних методів.

Використання сучасних методів обстеження, ґрунтовний аналіз та коректна інтерпретація отриманих даних забезпечили досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження й дали змогу сформулювати обґрунтовані та логічні висновки.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

В ході роботи вперше досліджено стан кишкової мікробіоти у підлітків і молодих дорослих із функціональними ураженнями кишечника, визначено характерні зміни основних енетротипів, кількісні та якісні порушення мікробіому і їхній зв'язок із клінічними формами захворювання.

Вперше досліджено значення однонуклеотидних поліморфізмів генів Toll-подібних рецепторів у розвитку функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих. Встановлено асоціації окремих генетичних варіантів із клінічними особливостями, проявами захворювань та реакцією на лікування.

Науково обґрунтовано патогенетичні варіанти функціональних уражень кишечника, сформовані на основі поєднання клінічних характеристик, стану мікробіоти, наявності СНБР та генетичних особливостей пацієнтів. Це дозволило уточнити механізми розвитку ФЗК у молодіжній популяції.

Уточнено роль змін мікробного складу кишечника та TLR-опосередкованих механізмів запальної відповіді у формуванні клінічних проявів ФЗК у молодіжній популяції, що розширює сучасні уявлення про патогенез цих захворювань.

Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані результати дозволили сформулювати чіткі клініко-патогенетичні підходи до діагностики функціональних уражень кишечника у підлітків і молодих дорослих. Встановлено діагностичну цінність поєданого аналізу симптоматики, стану кишкової мікробіоти, частоти СНБР та генетично зумовлених варіантів Toll-подібних рецепторів, що дає змогу проводити більш обґрунтовану стратифікацію пацієнтів.

Запропоновано до використання в практиці ефективні інструменти: сонографічну оцінку ступеня метеоризму, УЗ-ознаки ректальної дилатації при функційному закрєпі (ФЗ), визначення SNP TLR2, TLR3, TLR4 як додаткових маркерів ризику СПК, а також чіткі критерії для виявлення клінічно значущих змін мікробіому та СНБР.

На підставі отриманих даних розроблено й обґрунтовано персоніфіковані схеми лікування СПК і функціонального закрєпу з урахуванням енетротипів, наявності СНБР та TLR-поліморфізмів. Показано високу ефективність рифаксиміну у хворих на СПК (особливо TLR (+) та при діарейному субтипі), а також доцільність використання мультиштамових пробіотиків і розчинних харчових волокон при ФЗ. Запропоновані терапевтичні алгоритми забезпечують більш швидке відновлення структури кишкової мікробіоти, зменшення частоти та інтенсивності СНБР, покращення клінічних симптомів і можуть бути впроваджені в роботу педіатричних і гастроентерологічних відділень як практичні рекомендації для ведення молодих пацієнтів.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Основні фрагменти досліджень висвітлені у 8 наукових працях, з них 4 статті у наукових фахових виданнях, індексованих в базі даних SCOPUS, 1 тез доповідей у збірках наукових праць міжнародних фахових форумів.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до існуючих вимог, складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»,

висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 193 наукових праць (зокрема 26 – кирилицею, 167 – латиницею). Дисертація ілюстрована 26 рисунками та 23 таблицею, що дозволяє вільно орієнтуватися у її тексті.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну та практичне значення дослідження, формулює мету та завдання роботи. У вступі відображено особистий внесок автора і представлені дані щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

В аналітичному огляді літератури розкриваються сучасні дані літератури, щодо епідеміології, клінічної симптоматики, методах діагностики та методах лікування функціональних захворювань кишечника.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» подана загальна клінічна характеристика обстежених хворих. Вказані матеріали і методи дослідження (клінічні, лабораторні та інструментальні), за допомогою яких досягнута мета і виконані поставлені завдання дослідження. Представлені методи лікування та оцінка їх ефективності.

У третьому розділі розглянута загальна характеристика обстежених хворих. Описуються критерії включення та виключення пацієнтів до дослідження. Надає характеристику симптоматики, визначає особливості перебігу, проводить статистичну обробку отриманої інформації. Описує проведені додаткові обстеження пацієнтів

Четвертий розділ присвячений дослідженню однонуклеотидного поліморфізму генів TOLL-подібних рецепторів 2, 3 і 4 типів у підлітків і молодих дорослих із СПК та ФЗ, в якому висвітлюється методика проведення, статистичний аналіз отриманих даних та зроблені висновки, щодо впливу поліморфізму генів на виникнення СПК та ФЗ.

У п'ятому розділі представлені результати вивчення особливостей кишкового мікробіому у підлітків і молодих дорослих з СПК та ФЗ. Проведена оцінка частоти синдрому надмірного бактеріального росту, визначені бактеріальні ентеротипи та родовий склад мікробіоти в залежності від віку та встановленого діагнозу.

У шостому розділі детально проаналізовано сучасні підходи до лікування синдрому подразненого кишечника та функціонального закрепку, з урахуванням вікових особливостей підлітків і молодих дорослих. Представлено комплексну тактику терапії, що включає модифікацію способу життя, дієтологічні рекомендації та диференційований підбір медикаментозних засобів залежно від клінічного варіанту захворювання. Автор показує, що персоніфікований вибір терапії, з урахуванням наявності СНБР, ентеротипів та генетичних поліморфізмів TLR, суттєво впливає на клінічну відповідь пацієнтів. У розділі обґрунтовано та продемонстровано клінічну доцільність різних схем лікування, їхню ефективність і вплив на відновлення мікробіому та симптоматику, що має безпосереднє значення для практичної діяльності.

На підставі аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження сформульовано висновки та практичні рекомендації, які відповідають меті та завданням наукової роботи.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Жигаль Ю.В. на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація

лікування» відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням із чітко сформульованими та успішно вирішеними метою і завданнями, у якому коректно обрано методологічні та методичні підходи. У роботі дотримано послідовності наукового пошуку, проведено порівняльний аналіз отриманих результатів. Дані, здобуті в ході дослідження, є достовірними та не викликають сумнівів. Принципових зауважень до поданого у дисертації матеріалу не виявлено. Разом з тим слід відмітити непринципові недоліки: окремі орфографічні і стилістичні помилки; також доцільно було б замінити деякі малюнки таблицями для більшої інформативності. В якості дискусії виникли наступні питання:

1. Чому Ви не виконували біопсію товстої кишки під час колоноскопії в групі підлітків?
2. Чи існують літературні дані стосовно морфологічних особливостей функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих?

Висновок

Дисертаційна робота Жигаль Юлії Володимирівни на тему: «Функціональні ураження кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики та оптимізація лікування» яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за

спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в якому проведено оптимізацію методів діагностики і лікування функціональних захворювань кишечника у підлітків і молодих дорослих на підставі вивчення особливостей генетичної схильності і змін кишкової мікробіоти. Дисертація відповідає вимогам п.п. 6,7,8,9 Постанови КМУ «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ від 21.03.2022 р. № 341, а також Наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (зі змінами), а її автор Жигаль Юлія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність «14.01.02 – Внутрішні хвороби»)

Рецензент:
завідувач кафедри
клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор



Олена ДЯДИК