

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Мощика Остапа Олександровича
«Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з
гастроезофагеальною рефлюксною хворобою»
на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дослідження. Дисертаційна робота Мощика О.О. присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології, а саме неухильному зростанню поширеності серед підлітків гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що відбувається на тлі глобальної епідемії ожиріння, гіподинамії, хронічного стресу та нераціонального харчування. За даними ВООЗ, саме підлітковий вік (15-17 років) є критичним періодом «вікової кризи», що характеризується інтенсивною нейроендокринною перебудовою та підвищеною чутливістю до несприятливих впливів, що обумовлює високий ризик формування коморбідної патології, зокрема ГЕРХ та її ерозивних форм.

Незважаючи на значний прогрес у вивченні ГЕРХ, питання патогенетичної ролі аліментарного ожиріння (зокрема, глутамат-індукованого), дисбалансу вегетативної нервової системи, психоемоційних розладів (тривожності) та метаболічних порушень при різних клінічних формах захворювання у підлітків залишаються недостатньо дослідженими. Відсутність сучасних алгоритмів диференційованої терапії, що враховують зазначені фактори, зумовлює високий ризик формування ерозивних уражень стравоходу та значно погіршує якість життя пацієнтів. Таким чином, обрана тема є безсумнівно актуальною, своєчасною та має важливе науково-практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні та психологічні особливості формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-профілактичних заходів» (№ державної реєстрації

0119U100944), де здобувач був співвиконавцем, що підтверджує наукову обґрунтованість дослідження.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертації вперше отримано низку результатів, що мають фундаментальне та прикладне значення:

1. На експериментальному рівні: вперше на моделі глютамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у щурів доведено, що тривале низькорівневе запалення слизової оболонки стравоходу характеризується дисбалансом цитокінів: вірогідним зростанням рівнів прозапальних на тлі зменшення вмісту протизапального інтерлейкіну. Отримані результати додатково обґрунтовують роль ожиріння як важливого фактора ризику розвитку уражень стравоходу. Також уперше експериментально продемонстровано протективний ефект пробіотичної терапії.

2. У клінічному аспекті:

- визначено статистично значущі фактори ризику та їх комбінації у формуванні ГЕРХ та, окремо, ерозивного рефлюкс-езофагіту (ЕРЕ) у підлітків, що дозволило створити прості у використанні математичні моделі прогнозу з високою чутливістю та специфічністю;
- встановлено, що при неерозивній ГЕРХ переважає середній рівень особистісної та ситуативної тривожності, тоді як при ЕРЕ – високий, особливо у дівчат з надмірною масою тіла/ожирінням. Це обґрунтовує доцільність включення психоемоційної оцінки та психокорекційних заходів до комплексного ведення підлітків із тяжкими формами ГЕРХ;
- вперше у підлітків із ГЕРХ за допомогою методу газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ/МС) виявлено комплексні метаболічні порушення, що посилюються при ЕРЕ та ожирінні. Продemonстровано дефіцит вітамінів групи В, магнію, ліпоевої кислоти, маркери деградації сполучної тканини та порушення мікробіому (85,3% при ЕРЕ).

Теоретичне значення результатів дослідження. Робота суттєво доповнює сучасну концепцію патогенезу ГЕРХ у підлітків. Отримані дані розширюють

уявлення про роль ожиріння не тільки як механічного фактора (підвищення внутрішньочеревного тиску), але і як індуктора системного та місцевого запалення через дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу. Показано важливу роль психовегетативних розладів (симпатикотонія, високий рівень тривожності) у порушенні антирефлюксного бар'єру та метаболічної дисфункції, зокрема, порушень кишкового мікробіому та дефіциту ключових мікронутрієнтів у формуванні тяжких, ерозивних форм ГЕРХ.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертантом розроблено та рекомендовано до впровадження в практичну діяльність лікарів педіатрів, сімейних лікарів та дитячих гастроентерологів:

1. Опитувальник та математичні моделі для прогнозування ризику виникнення ГЕРХ та ЕРЕ у підлітків, що дозволяє формувати групи ризику для поглибленого обстеження. Моделі є простими у застосуванні (використовують бальну оцінку факторів) та мають високу прогностичну точність.
2. Комп'ютерну програму для інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей організму (Патент України на корисну модель №143026 від 10.07.2020).
3. Алгоритм диференційованого ведення підлітків з ГЕРХ / ЕРЕ, який, окрім базисної терапії згідно з чинним стандартом медичної допомоги (Наказ МОЗ України №1179 від 29.06.2023), включає скринінгову психодіагностику за опитувальником Спілбергера-Ханіна з подальшою психокорекцією при високих рівнях тривожності та персоналізований підхід до корекції метаболічних порушень на основі аналізу органічних кислот сечі (дефіцит вітамінів, магнію, дисбіоз) з моніторингом ефективності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Робота виконана на високому сучасному методичному рівні. Дослідження має чіткий дизайн і складається з наступних етапів:

- I етап (ретроспективний) – проаналізовано 6785 історій хвороб дітей, з яких 523 випадки GERX відібрано для детального вивчення частоти, тривалості, клініко-анамнестичних та ендоскопічних особливостей.
- II етап (експериментальний) – проведено дві серії експериментів на 50 білих нелінійних щурах-самцях з дотриманням правил біоетики.
- III етап (клінічний) – обстежено 116 підлітків віком 15-17 років, з яких 81 з верифікованим діагнозом GERX та 35 практично здорових дітей контрольної групи.
- IV етап (узагальнюючий) – систематизація результатів, розробка алгоритму, впровадження.

Обсяг вибірки, сучасні методи дослідження та коректна статистична обробка забезпечують високий рівень достовірності отриманих результатів, що стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій. Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту та узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

Дисертацію виконано з дотриманням принципів біоетики (висновок комісії з питань етики, протокол №1 від 18.01.2019).

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях. Основні положення дисертації висвітлено у 9 наукових працях, з яких 6 статей у фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, 1 – у закордонному науковому журналі, отримано 1 патент України на корисну модель. Кількість та якість публікацій повністю відображають зміст роботи.

Відсутність порушень академічної доброчесності. Дисертаційна робота є оригінальним, самостійно виконаним науковим дослідженням. Усі використані ідеї, результати та тексти інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела, що свідчить про дотримання принципів академічної доброчесності. Ознак плагіату, фабрикації чи фальсифікації даних не виявлено.

Оцінка оформлення та змісту дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту і має класичну структуру. Вона складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку

умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури (розділ 1), матеріалів та методів (розділ 2), трьох розділів власних досліджень (розділи 3 - 5), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (320 найменувань, з них 299 – латиницею) та додатків. Роботу ілюстровано 23 таблицями та 14 рисунками, що полегшує сприйняття матеріалу.

Розділ 1 (огляд літератури) свідчить про глибоке опрацювання теми. В ньому проаналізовано сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу (зокрема, альтернативна концепція цитокін-опосередкованого запалення), зв'язку з ожирінням, ролі адипокінів та психовегетативних розладів. Автором критично осмислені наявні наукові джерела та чітко сформульовано невирішені питання.

Розділ 2 (матеріали та методи) містить детальний опис дизайну дослідження (4 етапи), критеріїв включення / виключення, характеристики клінічних груп, методик проведення експерименту, лабораторних та інструментальних досліджень, що забезпечує відтворюваність наукових результатів.

Розділи 3-5 (власні дослідження) викладені логічно та послідовно. Результати експерименту (розділ 3) переконливо демонструють роль глутамат-індукованого ожиріння у розвитку запалення слизової оболонки стравоходу та протективний ефект пробіотичного препарату. Ретроспективний аналіз (розділ 4) виявляє чіткі негативні тенденції за 20 років. Клінічна частина (розділ 5) є найбільш насиченою і в ній представлено фактори ризику, математичні моделі, дані психодіагностики, вегетативного статусу та метаболічних порушень. Особливої уваги заслуговує детальний аналіз 78 метаболітів сечі методом ГХ / МС, який дозволив ідентифікувати специфічні метаболічні порушення при різних формах ГЕРХ.

Висновки (6 пунктів) та практичні рекомендації (5 позицій) є конкретними, логічними та відповідають поставленим завданням.

Список використаних літературних джерел достатній та оформлений у відповідності до сучасних вимог.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. При ознайомленні з дисертаційною роботою Мощика О.О. принципових зауважень до її змісту чи оформлення не виникло. Робота виконана на високому науково-методичному рівні,

викладена змістовно, написана грамотною науковою мовою. Стил ь викладення науковий, термінологічно коректний. Окремі незначні редакційні неточності мають поодинокий характер, носять виключно стилістичний відтінок і не впливають на загальне позитивне враження від роботи. Як наприклад, тавтологія у розділах 1 та 4, де автор вживає фразу «ретроспективний аналіз архівних даних карт стаціонарного хворого». Доцільно писати «ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого», оскільки «ретроспективний аналіз» вже передбачає роботу з архівними даними і слово «архівних» стає стилістично надлишковим.

Деякі зауваження, що виникли при рецензуванні дисертації:

1. У розділі 2.2 зазначено, що нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка, однак у цьому ж абзаці згадується використання критерію Колмогорова-Смирнова. Таке різночитання у позначенні статистичного критерію створює враження непослідовності в описі методів статистичної обробки.
2. У розділі 2.1.3 зазначено, що для опитування підлітків використовували розроблений автором опитувальник, що включав 68 питань. Однак у наданому для рецензування матеріалі текст цього опитувальника відсутній, що ускладнює можливість його практичного використання іншими дослідниками. Тому посилання на опитувальник бажано додати у додаток.
3. Враховуючи значний обсяг отриманих метаболомних даних, доцільним було б більш детально обговорити, які з виявлених метаболічних змін мають найбільше значення для розуміння патогенезу ГЕРХ у підлітків та які з них потенційно можуть мати практичне значення.
4. У висновках до розділів 3, 4 та 5 автор іноді дублює цифрові дані, які вже наведені в таблицях (наприклад, відсоткові показники розподілу пацієнтів за статтю та віком), що дещо перевантажує виклад матеріалу. Більш лаконічне узагальнення цих результатів сприяло б кращому сприйняттю тексту.

Проте всі вказані зауваження не носять принципового характеру і не знижують загальної наукової цінності дисертаційної роботи.

Запитання до здобувача. В якості дискусії та для уточнення деяких положень роботи хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Які механізми участі глутамату натрію у формуванні ожиріння та розвитку ГЕРХ були встановлені у Вашому експериментальному дослідженні?
2. Які з виявлених метаболічних змін, на Вашу думку, є ключовими для розуміння патогенезу ГЕРХ у підлітків, і які з них можуть бути найбільш перспективними для використання в клінічній практиці?
3. Які зі встановлених Вами факторів ризику розвитку ерозивного рефлюкс-езофагіту є найбільш важливими з точки зору профілактики та раннього втручання?

Відповідність дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.

Дисертація Мощича О.О. «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою» подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» є самостійною завершеною науковою працею, що містить нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме оптимізацію діагностики та лікування ГЕРХ з урахуванням психовегетативних та метаболічних особливостей у підлітків.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методологічному та професійному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень і розв'язує конкретне наукове та практичне завдання медицини.

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Мощича Остапа Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою» є завершеним, самостійним науковим дослідженням. За актуальністю обраної теми, обсягом та рівнем проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю отриманих результатів, повнотою їх викладу в наукових публікаціях, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 р. № 44 та

Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і може бути поданою до офіційного захисту. Автор дисертаційної роботи Мощич Остап Олександрович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент:

доцент кафедри педіатрії,
дитячої неврології та медичної реабілітації
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
к.мед.н., доцент

Ірина ГОРЯЧЕВА