ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, завідувача відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» Шадріна Олега Геннадійовича на дисертаційну роботу Мощич О.О. «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою», подану до Разової спеціалізованої вченої ради при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». Науковий керівник: Бекетова Галина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України.

Актуальність обраної теми дисертації.

Наукове дослідження Мощич О.О. присвячене складній і недостатньо вивченій проблемі педіатрії – етіології, механізмам виникнення та підходам до медичного менеджменту гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей. Частота ГЕРХ у дітей достеменно не відома, оскільки застосування інвазивних методів обстеження (pH-метрії та ендоскопії), особливо в дітей молодшого віку, суттєво обмежено. У структурі гастроентерологічної захворюваності, за даними різних авторів, вона складає від 8 до 25%; у дітей, які пройшли обстеження із застосуванням езофагогастродуоденоскопії, рефлюкс-езофагіт виявлено у 23% випадків, а у старшій віковій групі в кожної другої дитини. Можна припустити, що з віком частота ГЕРХ збільшується, оскільки водночас із новими випадками захворювання в популяції відбувається збільшення частки дітей з раніше діагностованим захворюванням, що є хронічним і супроводжує процес дорослішання. При застосуванні в повсякденній клінічній практиці діючих рекомендацій по веденню дітей з ГЕРХ лікарі постійно стикаються з труднощами діагностики і лікування: клінічні симптоми ГЕРХ широко варіюють, наявність позастравохідних проявів ГЕРХ, відсутність

золотого стандарту для діагностики, взаємозаміна термінів гастроезофагеальний рефлюкс і ГЕРХ, особливості перебігу захворювання в ранньому і підлітковому віці.

На сьогодні особливе значення у ризику формування ГЕРХ відводять ролі надмірної маси тіла й ожиріння, які супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску з минущим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера. Більшість дослідників вказує і на значну роль кишкової мікрофлори та її впливі на моторику ШКТ і здоров'я організму в цілому, але механізми цього впливу залишаються нез'ясованими. Відомо, що мікрофлора кишечника регулює імунну відповідь, взаємодія організму дитини з бактеріями важлива для створення балансу запальної відповіді. Однак роль цього балансу у розвитку ГЕРХ також не вивчена.

Дослідження Мощич О.О. зосереджене на поглибленні знань про чинники, що асоціюються з виникненням ГЕРХ у підлітків. Це може допомогти не тільки в ефективному лікуванні ГЕРХ, але й у профілактиці можливих подальших захворювань, пов'язаних, зокрема із дисбалансом кишкової мікрофлори та ожирінням.

Дисертаційне дослідження Мощич О.О. має безпосередній зв'язок з науковими планами, темами Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації у рамках науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні та психологічні особливості формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-профілактичних заходів, № державної реєстрації: 0119U100944. Автор є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів

За результатами наукового дослідження, проведеного Мощич О.О., удосконалено прогнозування та розроблено алгоритм диференційованої терапії ГЕРХ у підлітків на підставі експериментального вивчення патогенетичної ролі ожиріння, клініко-інструментальних, метаболічних, психо-вегетативних особливостей перебігу захворювання і факторів ризику розвитку його неерозивних та ерозивних клінічних форм..

Автором здійснено ретроспективний аналіз частоти виявлення, тривалості перебігу, клініко-анамнестичних та інструментальних особливостей ГЕРХ у дітей різних вікових груп і з'ясовані сучасні тенденції перебігу захворювання;

Вперше визначені статистично значимі комбінації факторів ризику формування ГЕРХ та ерозивних рефлюкс-езофагітів у підлітків та створені відповідні прогностичні математичні моделі;

Мощич О.О. вивчив роль метаболічних маркерів залежно від клінічної форми ГЕРХ у підлітків та виявлені комплексні метаболічні розлади у білковому, вуглеводному та ліпідному обміні речовин, що є особливо виразними у пацієнтів з ерозивним рефлюкс-езофагітом у поєднанні з НМТ/ожирінням;

Вперше, на експериментальній моделі, з'ясована патогенетична роль глутамат-індукованого (аліментарного) ожиріння у формуванні ГЕРХ у експериментальних тварин;

Вперше комплексно вивчені функціональні можливості, клініко-анамнестичні, психо-вегетативні та метаболічні особливості ГЕРХ у підлітків залежно від клінічної форми захворювання, що стало підґрунттям для створення алгоритму диференційованого лікування;

Дисертант уточнив уявлення про взаємозв'язок ожиріння з особливостями перебігу і тяжкістю ГЕРХ у підлітків. Це допоможе ранній профілактиці та своєчасному лікуванню захворювання, покращить якість життя підлітків та їхніх сімей.

Таким чином, дослідження Мощич О.О. значно розширило розуміння патогенезу та діагностики ГЕРХ у підлітків, особливо тих, які мають надлишкову вагу та ожиріння, підкреслило важливість індивідуалізованого підходу до лікування та профілактики цього поширеного стану.

Вважаю, що елементи наукової новизни сформульовані коректно, їх кількість та кваліфікаційні ознаки відповідають нормативним вимогам.

Практичне значення дисертаційної роботи Мощич О.О. полягає в тому, що автор запропонував конкретні практичні рекомендації для удосконалення діагностично-лікувального алгоритму при ГЕРХ у підлітків. Цей новий алгоритм включає не тільки загальноприйняті методи, але й необхідні метаболічні дослідження.

Автором було розроблено та впроваджено в практику лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики/сімейної медицини комп'ютерна програма оцінки стану здоров'я (інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей дітей і підлітків), пріоритетність якої підтверджена Патентом на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року "Спосіб оптимізації оцінки загального стану організму людини за допомогою алгоритму комплексної оцінки стану хворого на підставі аналізу типових патологічних процесів та функціональних можливостей організму".

Отже, робота Мощич О.О. вносить важливий вклад у практичну медицину, запропонувавши нові методи діагностики та медичного менеджменту ГЕРХ, які враховують індивідуальні особливості кожної дитини, що значно підвищує ефективність медичної допомоги і покращує якість життя підлітків і їхніх сімей.

Новизна та практична значущість дослідження підтверджується широким впровадженням результатів дослідження у клінічну практику: КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зинаїди» Сумської міської ради, інфекційного відділення, КНП «ЦПМСД №2» Голосіївського району м. Києва.

Основні положення, отримані результати та висновки наукового клініко-експериментального дослідження застосовуються в педагогічному процесі кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на циклах тематичного удосконалення та циклах спеціалізації з дитячої гастроентерології.

Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 6 у фахових виданнях, що входять у міжнародну базу даних Scopus, 1 у закордонному науковому фаховому журналі та 1 Патент України на корисну модель № 143026 від 10.07.2020 року..

Основні положення дисертації та результати наукових досліджень, які повною мірою розкривають дослідницьку проблему, були повідомлені й обговорені на

міжнародному і галузевому рівнях. Результати дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю "X Академічна школа педіатрії" (9-11.06.2022 року, м.Київ (у on-line форматі); "XI Академічна школа педіатрії" (7-10.10.2022 року, м.Київ (у on-line форматі); "XII Академічна школа педіатрії" (1-4.03.2023 року, м.Київ (у on-line форматі); науково-практичній конференції з міжнародною участю "XIII Академічна школа педіатрії" (12-15.10.2023 року, м.Київ (у змішаному форматі); "XIV Академічна школа педіатрії" (29.02-3.03.2024 року, м.Трускавець (у on-line та off-line форматі); "XV Академічна школа педіатрії" (8.10-11.10.2024 року, Буковель (у on-line та off-line форматі), "XVI Академічна школа педіатрії" (27.02-2.03.2025 року, м. Трускавець (у on-line та off-line форматі), "XVII Академічна школа педіатрії" (15.10-18.10.2025 року, м. Львів (у on-line та off-line форматі).

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота. Мощич О.О. побудована за традиційною схемою наукових рукописів відповідно до вимог ДАК, викладена на 222 сторінках друкованого тексту. Рукопис складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 320 літературних джерел, з них 21 кирилицею та 299 латиницею і займають 200 сторінок. Дисертаційна робота ілюстрована 23 таблицями та 14 рисунками..

Висновки *літературного огляду* стосуються окремих епідеміологічних особливостей виникнення ГЕРХ у підлітків, альтернативної концепції формування захворювання, включаючи ерозивні ураження стравоходу, в основі якої не стільки механізми т.з. "хімічного опіку", а передусім, запалення. В цьому плані важливе значення має надлишкова маса тіла (НМТ) та ожиріння у пацієнтів з тяжкими проявами ГЕРХ та розуміння ролі жирової тканини, як потужного джерела прозапальних цитокінів. Акцентовано увагу на дефіциті даних щодо функціональних можливостей підлітків та психо-вегетативних і метаболічних особливостей перебігу ГЕРХ у них залежно від статі та форми захворювання.

Другий розділ дисертації включає підрозділи з ретельним описом дизайну

дослідження, який передбачав виконання чотирьох взаємопов'язаних етапів дослідної роботи. У розділі детально описані лабораторні методи дослідження та статистичного аналізу, які були застосовані для забезпечення послідовності виконання роботи. Завдяки цьому автор зміг ретельно опрацювати отримані результати власних досліджень, систематизувати їх та сформувати обґрунтовані висновки.

У третьому розділі дисертації автор висвітлює проведену серію експериментальних досліджень, які стосуються вмісту прозапальних цитокінів у слизовій оболонці стравоходу щурів-самців з глутамат-індукованим ожирінням. Результати дослідження показали, що перебіг аліментарного ожиріння у щурів характеризується розвитком хронічного низькорівневого запального процесу в основі якого лежить зростання пулу прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α, IL-12βp40), що відбувається одночасно з падінням концентрації протизапального IL-4 та несуттєвим збільшенням рівня IL-10.

Застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований, завдяки його здатності нормалізувати мікробіоценоз травного тракту, перешкоджає розвитку ожиріння, знижує інтенсивність запального процесу та сприяє його усуненню. Це супроводжується відновленням фізіологічного балансу між про- і протизапальними цитокінами у слизовій оболонці стравоходу щурів із глутамат-індукованим ожирінням, що свідчить про його протективну дію щодо розвитку ГЕРХ.

У четвертому розділі наукової роботи автор представив результати проведеного оцінювання особливостей динаміки анамнестичних даних, вікових і статевих характеристик, клінічних проявів та ендоскопічної картини, а також тривалості перебігу ГЕРХ у дітей різних вікових категорій у період з 1999 по 2019 роки за результатами роботи гастроентерологічних відділень ДКЛ №9 Подільського району м.Києва.

Співставляючи дані з 1999 роком, показники 2009 та 2019 років автор констатує зростання рівня діагностування ГЕРХ серед дитячого населення у 5,5 раза. Окрім цього, у 2,3 раза збільшилася поширеність та ступінь важкості ерозивного рефлюкс-езофагіту, а також зросла кількість ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки. Діагноз ГЕРХ

найчастіше верифікувався у пацієнтів віком понад 10 років, з максимальною поширеністю серед підліткового контингенту. Дисертант виділив закономірності анамнестичних даних і клінічних проявів ГЕРХ. Проведений ретроспективний огляд даних стосовно частоти виникнення, тривалості й характеру проявів ГЕРХ у педіатричній практиці впродовж 20 років продемонстрував тривожну тенденцію: рівень захворюваності зростає, а сам перебіг стає важчим. Це зумовлює потребу в подальшому відстеженні зазначених маркерів задля своєчасного виявлення патології, призначення адекватного лікування та профілактики можливих ускладнень.

У *п'ятому розділі* наукової роботи представлено результати визначення факторів ризику формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків і створення математичних моделей прогнозу виникнення захворювання та ерозивного рефлюкс-езофагіту. На підставі виявлених статистично значущих комбінацій факторів ризику формування захворювання у підлітків автором створені і апробовані математичні моделі прогнозування з чутливістю та специфічністю формування ГЕРХ у підлітків 81,8 % та 97,9 %, позитивною і негативною прогностичною цінністю – 76,2 % та 83,1 % відповідно. Використання моделей сприяє обґрунтованому відбору хворих для проведення поглибленого обстеження та призначення адекватної лікувальної тактики.

Велика увага в розділі приділяється аналізу стану тривожності, вегетативної нервової системи. Визначено, що при неерозивній формі ГЕРХ у підлітків спостерігається переважно середній рівень, а при ерозивній формі високий рівень як особистісної так і реактивної тривожності. Найбільш виразні психологічні порушення виявлені у дівчат-підлітків за наявності у них НМТ/ожиріння. У більшості підлітків переважає активність симпатичної ланки ВНС і незадовільні функціональні можливості за відсутності гендерної різниці, що може бути як фоном для формування захворювання, так і його наслідком та потребують раннього виявлення і вчасного медико-психологічного супроводу для покращення якості життя пацієнтів та попередження формування тяжких ускладнень в майбутньому.

Надзвичайно важливим є результат виявлення дисертантом у підлітків з ГЕРХ, особливо за наявності у них НМТ й ожиріння, комплексу метаболічних

порушень у вуглеводному, білковому та жировому обміні, що обгрунтовує доцільність їх подальшого вивчення. У 42,6 % пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ та 85,3 % хворих на ерозивну форму, особливо у поєднанні з НМТ та ожирінням (88,9 %), виявлені метаболічні маркери порушень кишкового мікробіому, які здатні підтримувати запальний процес в слизовій оболонці стравоходу та сприяти прогресуванню захворювання і потребують відповідної корекції. Простий, скринінговий, інформативний та безпечний метод ГХГ-МСМ для визначення рівнів органічних кислот в сечі при ГЕРХ у підлітків дає можливість ідентифікувати у них основні метаболічні порушення та диференційовано коригувати терапію захворювання, контролювати її ефективність і тривалість.

На підставі отриманих результатів дисертаційного дослідження створений сучасний алгоритм прогнозування, діагностики та диференційованого лікування ГЕРХ у підлітків.

В дисертації автор чітко показав новизну та здобутки своєї роботи, на основі яких сформульовано 6 висновків. Всі завдання дослідження виконані у повному обсязі та реалізована мета роботи.

Список використаної літератури оформлений згідно з чинними бібліографічними вимогами.

Наведений перелік наукових праць дисертанта, дані про апробацію дисертаційних матеріалів, акти впроваджень результатів дисертаційного дослідження.

Загалом, вважаю, що дисертація Мощича Остапа Олександровича побудована за класичною схемою, зміст та структурні одиниці роботи відповідають вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, представлені матеріали викладені та обговорені грамотно, послідовно і аргументовано. В цілому дисертація є завершеною науковою працею.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Мощича Остапа Олександровича на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною

хворобою» не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли декілька запитань, які не зменшують важливості даної роботи, але на мою думку, потребують деякого роз'яснення.

1. Проведений експеримент показав наявність у тварин з індукованим ожирінням вираженого прозапального дисбалансу цитокінів та позитивний протизапальний ефект мультипробіотику "Симбітер ацидофільний®" концентрований. Чому саме він обраний для корекції дисбалансу цитокінів? Чим, на Ваш погляд обумовлений його позитивний протизапальний ефект?
2. Чи є перспективним застосування про- та пребіотиків при ГЕРХ не пов'язаної з ожирінням?
3. За результатами дослідження Ви виявили метаболічні особливості (визначалися 78 хімічних сполук у сечі) при різних формах захворювання та наявності надлишкової ваги і ожиріння, що обумовлює необхідність їх корекції. Чи вважаєте Ви перспективним і доцільним конкретизувати (обмежити) дослідження певних метаболітів в залежності від наявності анамнестичних чи клінічних ознак (тривалості захворювання, стану вегетативної нервової системи, тривожності, наявності дизбіозу чи інш.)?

ВИСНОВОК

щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»

Дисертаційна робота Мощича Остапа Олександровича на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою» яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАМН України Бекетової Галини Володимирівни, є самостійною завершеною науковою працею

та містить нові дані, що вирішують актуальне наукове завдання педіатрії, виконаною згідно визначених мети та завдань дослідження.

Дисертація за актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів та відсутністю порушень академічної доброчесності повністю відповідає «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 із змінами та доповненнями від 12 січня 2022 р. та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор, Мощич Остап Олександрович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

Завідувач відділенням проблем харчування
та соматичних захворювань дітей раннього віку
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»,
доктор медичних наук, професор Олег Шадрін

Підпис засвідчую,

Вчений секретар
ДУ«Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»,
доктор медичних наук Олександр Мірошніков

Державна установа «ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР МАТЕРИНСТВА ТА ДИТИНСТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ» Ідентифікаційний код 45460659 м. Київ Україна