

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри педіатрії, акушерства і гінекології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кандидата медичних наук, доцента Молочек Наталії Володимирівни на дисертаційну роботу Мощича Остапа Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Дисертаційна робота Мощича О.О. присвячена вирішенню однієї з актуальних проблем сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології – удосконаленню підходів до прогнозування, діагностики та диференційованої терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у підлітків на підставі комплексного вивчення клініко-патогенетичних механізмів її розвитку. Обрана тема є своєчасною, науково обґрунтованою та має безперечне практичне значення, оскільки ГЕРХ належить до найбільш поширених хронічних захворювань органів травлення, поширеність яких у дитячій популяції, особливо серед підлітків, упродовж останніх десятиліть неухильно зростає.

Слід відзначити, що проблема ГЕРХ сьогодні виходить далеко за межі суто гастроентерологічної патології. Захворювання істотно впливає на якість життя дітей та підлітків, характеризується схильністю до хронічного рецидивного перебігу, асоціюється з ризиком розвитку ерозивного рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта та інших тяжких ускладнень, що визначає його значне медико-соціальне значення. У зв'язку з цим питання ранньої діагностики,

прогнозування несприятливого перебігу та своєчасної профілактики прогресування захворювання залишаються одним із пріоритетних напрямів сучасної педіатричної науки.

Особливої уваги заслуговує той факт, що автор зосередив дослідження саме на підлітковому віці — періоді інтенсивних морфофункціональних, нейроендокринних, психоемоційних та метаболічних перебудов організму, які можуть істотно модифікувати механізми розвитку ГЕРХ. Саме в цей віковий період значно зростає вплив поведінкових чинників, особливостей харчування, ожиріння, психоемоційного стресу, вегетативних порушень та інших факторів ризику, що потребує пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до ведення таких пацієнтів.

Важливо підкреслити, що незважаючи на значну кількість наукових досліджень, присвячених ГЕРХ, низка принципово важливих питань залишається недостатньо з'ясованою. Насамперед це стосується взаємозв'язку між ожирінням, психовегетативними розладами, метаболічними порушеннями, функціональними можливостями організму та особливостями перебігу різних клінічних форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків.

Недостатньо досліджено також патогенетичне значення глутамат-індукованого ожиріння, механізми розвитку цитокінового дисбалансу та можливості їх корекції, що обмежує впровадження сучасних персоніфікованих підходів до лікування цієї категорії пацієнтів.

Безперечною перевагою представленої роботи є її комплексний характер. Автором гармонійно поєднано результати масштабного ретроспективного аналізу, експериментального моделювання патологічного процесу, клінічного обстеження пацієнтів, сучасних психодіагностичних, лабораторних, метаболомних та статистичних методів дослідження. Такий міждисциплінарний підхід дозволив не лише поглибити сучасні уявлення щодо

патогенезу ГЕРХ у підлітків, але й отримати нові дані, що мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Окремо слід відзначити практичну спрямованість дисертаційного дослідження. Отримані результати не обмежуються встановленням нових патогенетичних закономірностей розвитку захворювання, а знайшли логічне завершення у створенні алгоритму прогнозування, діагностики та диференційованого лікування ГЕРХ у підлітків, який має реальні перспективи широкого впровадження у практику дитячих гастроентерологів, педіатрів та лікарів первинної ланки медичної допомоги.

Отже, актуальність виконаного дисертаційного дослідження визначається не лише високою поширеністю ГЕРХ серед дітей підліткового віку, тенденцією до збільшення частоти її ерозивних форм і значним медико-соціальним тягарем захворювання, а й тим, що автором запропоновано комплексний клініко-патогенетичний підхід до вирішення цієї проблеми. Саме комплексність наукового підходу, його клінічна спрямованість та практична орієнтованість визначають високу актуальність дисертаційної роботи, її наукову цінність і вагоме значення для подальшого розвитку сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я 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). Здобувач був співвиконавцем зазначеної

науково-дослідної роботи, що підтверджує відповідність дисертаційного дослідження пріоритетним напрямам наукової діяльності кафедри.

Наукова новизна результатів дослідження та їхнє теоретичне значення

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в одержанні нових експериментальних і клініко-патогенетичних даних щодо механізмів формування, прогресування та клінічної гетерогенності ГЕРХ у підлітків, а також у науковому обґрунтуванні диференційованих підходів до прогнозування її перебігу та терапевтичної корекції.

Уперше на моделі глутамат-індукованого аліментарного ожиріння експериментально доведено, що розвиток ураження слизової оболонки стравоходу асоціюється з формуванням персистуючого низькоінтенсивного запального процесу, патогенетичною основою якого є дисбаланс цитокінової регуляції з переважанням прозапальної ланки та одночасним зниженням активності протизапальних механізмів. Отримані результати поглиблюють розуміння ролі ожиріння в патогенезі езофагеального ушкодження та свідчать про його значення не лише як механічного чинника, пов'язаного з підвищенням внутрішньочеревного тиску, а й як метаболічно та імунозапально активного стану, здатного модифікувати перебіг ГЕРХ.

Вагомим результатом експериментальної частини роботи є також встановлення протективного впливу пробіотичної терапії на слизову оболонку стравоходу. Це розширює сучасні уявлення про можливість модифікації локальної запальної відповіді та створює теоретичні передумови для подальшого вивчення мікробіом-опосередкованих механізмів у патогенезі ГЕРХ.

У клінічній частині дослідження вперше визначено сукупність статистично значущих факторів ризику та їх прогностично вагомих комбінацій, асоційованих із розвитком ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків.

На підставі встановлених закономірностей розроблено математичні моделі індивідуального прогнозування, які характеризуються високими показниками діагностичної чутливості та специфічності. Це дозволило конкретизувати внесок окремих клініко-анамнестичних і конституційно-метаболических чинників у формування різних варіантів перебігу захворювання.

Новими є результати комплексного оцінювання психоемоційного та вегетативного статусу підлітків із різними клініко-ендоскопічними формами ГЕРХ. Встановлено, що неерозивний варіант захворювання переважно асоціюється із середнім рівнем ситуативної та особистісної тривожності, тоді як ерозивний рефлюкс-езофагіт характеризується вищою частотою значних тривожних розладів, особливо у дівчат із надмірною масою тіла або ожирінням. Виявлені закономірності поглиблюють уявлення про участь психоемоційної та вегетативної дисрегуляції у порушенні моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного тракту, недостатності антирефлюксного бар'єра та прогресуванні запального ушкодження слизової оболонки стравоходу.

Уперше у підлітків із ГЕРХ із застосуванням газової хроматографії з мас-спектрометрією охарактеризовано спектр метаболічних порушень та встановлено їх залежність від клініко-ендоскопічного варіанта захворювання і наявності ожиріння. Виявлено дефіцитні стани, пов'язані з недостатністю вітамінів групи В, магнію та ліпоєвої кислоти, ознаки порушення метаболізму сполучної тканини, а також маркери дисбіотичних змін кишкового мікробіому. Показано, що вираженість зазначених порушень зростає при ерозивному рефлюкс-езофагіті та поєднанні захворювання з ожирінням, що свідчить про їх можливу патогенетичну роль у формуванні тяжких варіантів перебігу ГЕРХ.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає у розширенні та поглибленні сучасних уявлень про ГЕРХ у підлітків як про мультифакторне захворювання, розвиток і прогресування якого визначаються складною

взаємодією механічних, імунзапальних, метаболічних, психоемоційних, вегетативних і мікробіом-асоційованих механізмів.

Дисертаційне дослідження доповнює концепцію патогенезу ГЕРХ положенням про те, що ожиріння є не лише чинником підвищення внутрішньочеревного тиску, а й патофізіологічним станом, який підтримує системне та локальне низькоінтенсивне запалення, сприяє порушенню цитокінової регуляції та підвищує вразливість слизової оболонки стравоходу до ушкоджувальної дії рефлюктату.

Встановлені взаємозв'язки між високим рівнем тривожності, симпатикотонією, метаболічними відхиленнями, порушеннями кишкового мікробіому та ерозивним ураженням стравоходу розширюють уявлення про системний характер патологічного процесу. Вони теоретично обґрунтовують необхідність розглядати психовегетативну та метаболічну дисфункцію як важливі ланки патогенезу, що модифікують клінічний перебіг захворювання та можуть визначати його резистентність до стандартної терапії.

Таким чином, отримані автором результати мають суттєве теоретичне значення, оскільки формують цілісніше уявлення про патогенетичну неоднорідність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків та створюють наукове підґрунтя для персоніфікації прогнозування, діагностики й лікування залежно від клініко-ендоскопічного варіанта захворювання, психовегетативного статусу, метаболічних особливостей і наявності ожиріння.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в науковому обґрунтуванні та розробленні комплексу сучасних діагностичних, прогностичних і лікувально-профілактичних підходів до ведення підлітків із ГЕРХ, спрямованих на ранню ідентифікацію пацієнтів групи ризику, персоніфікацію лікувальної тактики та підвищення ефективності лікування.

Важливе практичне значення мають розроблені автором опитувальник та математичні моделі прогнозування ризику розвитку ГЕРХ та ерозивного рефлюкс-езофагіту у підлітків. Запропоновані моделі базуються на оцінці сукупності клініко-анамнестичних факторів ризику, є простими у практичному застосуванні, характеризуються високими показниками чутливості та специфічності й можуть бути використані для формування груп ризику з метою своєчасного проведення поглибленого клініко-інструментального обстеження.

Практичну цінність становить також розроблена автором комп'ютерна програма для інтегральної оцінки вегетативного статусу та функціональних можливостей організму, що захищена патентом України на корисну модель № 143026 від 10.07.2020. Її впровадження у клінічну практику розширює можливості об'єктивізації функціонального стану пацієнтів, сприяє індивідуалізації лікувально-діагностичного процесу та підвищує якість клінічного моніторингу.

Особливої практичної уваги заслуговує розроблений автором алгоритм диференційованого ведення підлітків із ГЕРХ та ерозивним рефлюкс-езофагітом. На відміну від традиційного підходу, алгоритм передбачає не лише застосування базисної терапії відповідно до чинного стандарту медичної допомоги, а й проведення скринінгової оцінки психоемоційного стану за опитувальником Спілбергера—Ханіна з подальшою психокорекцією у пацієнтів із високим рівнем тривожності, а також персоніфіковану корекцію виявлених метаболічних порушень на підставі аналізу органічних кислот сечі з подальшим моніторингом ефективності лікування. Такий комплексний клініко-патогенетичний підхід створює передумови для підвищення ефективності терапії, покращення прихильності пацієнтів до лікування та оптимізації довгострокових результатів медичного супроводу підлітків із ГЕРХ.

Важливою перевагою запропонованих практичних рішень є їх комплексний характер, відповідність сучасним принципам персоніфікованої медицини та

можливість широкого впровадження у повсякденну практику лікарів-педіатрів, дитячих гастроентерологів і лікарів загальної практики — сімейної медицини без суттєвої зміни існуючих алгоритмів надання медичної допомоги.

Таким чином, результати дисертаційної роботи мають вагоме практичне значення, оскільки сприяють удосконаленню ранньої діагностики, прогнозування перебігу та персоніфікованого лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків, що, без сумніву, позитивно впливатиме на якість надання медичної допомоги та ефективність лікування цієї категорії пацієнтів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими, достовірними та базуються на комплексному використанні сучасних методів дослідження. Дизайн роботи відповідає поставленій меті та завданням, а застосований комплекс клінічних, лабораторних, інструментальних, психодіагностичних, експериментальних і статистичних методів є адекватним для вирішення поставлених наукових завдань.

Поєднання експериментального та клінічного етапів дослідження забезпечило комплексне вивчення патогенетичних механізмів розвитку ГЕРХ у підлітків, що суттєво підвищує доказовість отриманих результатів та обґрунтованість сформульованих наукових положень. Використання експериментальної моделі ожиріння дозволило поглибити розуміння окремих патогенетичних механізмів захворювання, а клінічна частина дослідження підтвердила їх значущість у реальних клінічних умовах.

Дисертаційне дослідження виконане на репрезентативному клінічному матеріалі із застосуванням чітко визначених критеріїв включення та

виключення пацієнтів. Комплексний аналіз клінічних, ендоскопічних, психовегетативних, метаболічних і лабораторних показників забезпечив всебічну оцінку особливостей ГЕРХ у підлітків. Використання сучасних методів статистичної обробки даних дозволило об'єктивно оцінити отримані результати, встановити статистично значущі взаємозв'язки між досліджуваними показниками та підтвердити достовірність сформульованих висновків.

Висновки дисертаційної роботи логічно випливають із отриманих результатів, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження й адекватно відображають основні наукові здобутки автора. Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власних досліджень, є науково обґрунтованими, аргументованими та придатними для широкого впровадження у клінічну практику.

Робота виконана з дотриманням усіх вимог, норм і основних положень з питань етики, викладених у сучасних міжнародних і вітчизняних документах з біомедичних досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях

Повнота висвітлення результатів дисертаційного дослідження у наукових публікаціях відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Основні результати роботи опубліковано у 9 наукових працях, серед яких 6 статей у фахових наукових виданнях, що індексуються в міжнародній наукометричній базі Scopus, 1 стаття — у закордонному науковому журналі, а також отримано 1 патент України на корисну модель.

Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту та за своєю структурою відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертацію ілюстровано 23 таблицями та 14 рисунками, які є інформативними, належним чином оформленими та органічно доповнюють викладений матеріал.

Структура роботи є цілісною, послідовною та внутрішньо узгодженою. Побудова дисертації забезпечує закономірний перехід від аналізу сучасного стану проблеми до обґрунтування мети й завдань дослідження, опису його методології, представлення результатів власних досліджень, їх аналізу, узагальнення та формулювання висновків. Така організація матеріалу забезпечує цілісність сприйняття роботи, дозволяє простежити логіку наукового пошуку автора та свідчить про ретельне планування дослідження.

Огляд літератури виконано на високому науковому рівні. Автором критично проаналізовано значний обсяг сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, узагальнено сучасні уявлення щодо етіопатогенезу ГЕРХ у дітей та підлітків, висвітлено дискусійні аспекти проблеми та аргументовано необхідність проведення власного дослідження. Важливо, що аналіз літератури не має описового характеру, а дозволяє чітко окреслити існуючі наукові проблеми та обґрунтувати доцільність обраного напрямку дослідження.

Розділ, присвячений матеріалам і методам дослідження, викладений достатньо повно та дає можливість об'єктивно оцінити методологічну якість виконаної

роботи. Автор детально описав дизайн дослідження, критерії формування клінічних груп, застосовані клінічні, лабораторні, інструментальні, психодіагностичні, експериментальні та статистичні методи, що забезпечує належну відтворюваність отриманих результатів і підтверджує обґрунтованість обраної методології.

Розділи власних досліджень характеризуються послідовністю викладення, достатньою доказовістю та високою інформативністю. Отримані результати систематизовані, належним чином статистично опрацьовані, представлені у доступній для сприйняття формі та супроводжуються достатньою кількістю таблиць і рисунків, які не лише ілюструють наведені дані, а й сприяють їх кращому аналізу. Кожний наступний етап дослідження є логічним продовженням попереднього, що забезпечує цілісність викладення матеріалу та переконливість отриманих результатів.

На особливу увагу заслуговує розділ, присвячений аналізу й узагальненню результатів дослідження. Автор не обмежується констатацією отриманих даних, а здійснює їх глибоку наукову інтерпретацію, зіставляє власні результати з даними сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, аргументовано пояснює встановлені закономірності та можливі механізми їх формування. Такий підхід свідчить про здатність автора до критичного аналізу, наукового узагальнення отриманих результатів і їх аргументованої інтерпретації в контексті сучасних уявлень про досліджувану проблему.

Висновки та практичні рекомендації є закономірним підсумком проведеного дослідження, повністю відповідають поставленій меті й завданням, ґрунтуються на результатах власних досліджень та відображають основні наукові й практичні здобутки автора.

Дисертація написана грамотною науковою мовою, оформлена відповідно до чинних нормативних вимог. Список використаних джерел є достатнім за

обсягом, охоплює сучасні вітчизняні та переважно зарубіжні наукові публікації, що свідчить про ґрунтовне опрацювання літератури з досліджуваної проблеми та належний рівень інформаційного забезпечення проведеного дослідження.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою, науковими публікаціями здобувача та аналізу отриманих результатів порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Дисертація є самостійно виконаною науковою працею, результати якої характеризуються належним рівнем наукової новизни, коректним використанням літературних джерел, належним цитуванням та дотриманням вимог академічної етики.

Дискусійні положення, зауваження та запитання до здобувача

Дисертаційна робота справляє позитивне враження, є завершеним самостійним науковим дослідженням, виконаним на високому науково-методичному рівні. Разом із тим окремі положення роботи можуть бути предметом наукової дискусії та не знижують її загальної високої оцінки.

1. Одним із найбільш вагомих результатів дисертаційної роботи є комплексний аналіз метаболомного профілю підлітків із ГЕРХ, що дозволив виявити низку метаболічних порушень, асоційованих із перебігом захворювання. Разом із тим було б доцільно більш детально обговорити, які з виявлених метаболічних змін, на думку автора, мають найбільший потенціал як біомаркери для прогнозування перебігу захворювання, моніторингу ефективності лікування та подальшого впровадження у клінічну практику.

2. У розділі 2.1.3 зазначено, що для проведення опитування підлітків використовувався розроблений автором опитувальник, який містив 68 запитань. Разом із тим у тексті дисертації не наведено його змістовної характеристики та розшифровки основних тематичних блоків. Більш детальне

висвітлення структури й принципів побудови цього інструменту зробило б опис методики дослідження більш повним та полегшило б її відтворення в подальших наукових дослідженнях і сприяло б ширшому впровадженню запропонованого інструменту в клінічну практику.

3. У тексті дисертації трапляються поодинокі стилістичні та технічні неточності редакційного характеру, які не мають принципового значення, не впливають на наукову цінність дослідження та загальне позитивне враження від роботи.

Наведені зауваження та побажання мають дискусійний характер, не знижують наукової цінності дисертаційної роботи та не впливають на її загальну позитивну оцінку.

Запитання до здобувача.

В форматі обговорення та для уточнення деяких положень роботи хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

- 1.** У дисертаційній роботі Ви встановили особливості метаболомного профілю у підлітків із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. Які з виявлених метаболічних змін, на Вашу думку, мають найбільші перспективи для подальшого використання як клінічні біомаркери?
- 2.** У роботі запропоновано алгоритм диференційованої терапії підлітків із ГЕРХ. Які умови, на Вашу думку, є необхідними для його широкого впровадження у практику закладів охорони здоров'я та які чинники можуть обмежувати його застосування?
- 3.** Чи вважаєте Ви за доцільне включати оцінку психоемоційного стану та проявів вегетативної дисфункції до рутинного алгоритму обстеження підлітків із ГЕРХ? Якщо так, то які саме методи скринінгу Ви рекомендували б використовувати у повсякденній клінічній практиці?

Відповідність дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертаційна робота Мощича Остапа Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому представлено нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної педіатрії — удосконалення діагностики та диференційованого лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків з урахуванням психовегетативних та метаболічних особливостей перебігу захворювання.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні із застосуванням сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження. Отримані результати є науково обґрунтованими, мають практичне значення та роблять вагомий внесок у вдосконалення підходів до діагностики й лікування підлітків із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою.

Висновок:

Дисертаційна робота Мощича Остапа Олександровича «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою» є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому успішно вирішено актуальне науково-практичне завдання сучасної педіатрії щодо вдосконалення діагностики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у підлітків з урахуванням психовегетативних та метаболічних особливостей перебігу захворювання.

За актуальністю обраної теми, обсягом і рівнем проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою їх висвітлення у наукових публікаціях дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Мошич Остап Олександрович заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії,
акушерства і гінекології

Навчально-наукового центру

«Інститут біології та медицини»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка,

кандидат медичних наук, доцент

Наталія МОЛОЧЕК

