

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора

Журавльової Лариси Володимирівни

**на дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора філософії
на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку:
патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація
лікування», яку представлено до захисту у разовій спеціалізованій раді
при Полтавському державному медичному університеті на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність теми дослідження

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займає провідне місце у структурі кислотозалежних захворювань ХХІ століття. Упродовж останніх десятиліть ГЕРХ демонструє стійку тенденцію до зростання серед осіб молодого віку, що зумовлює її вагоме соціальне та клінічне значення. Особливого значення ця патологія набуває у молодому віці, коли хвороба істотно знижує якість життя, та впливає на психоемоційний стан пацієнтів. Поширення ГЕРХ у даній віковій категорії часто супроводжується формуванням хронічного перебігу захворювання, зниженням професійної активності та потенційним ризиком ускладнень.

Водночас для молодих пацієнтів характерна атипова симптоматика, відсутність тяжких ендоскопічних змін на ранніх етапах і значна психоемоційна лабільність, що ускладнює діагностику та корекцію терапії. На цьому тлі особливої значущості набуває вивчення фенотипових особливостей ГЕРХ у молодих людей та індивідуалізація лікувальних підходів.

Окрему проблему становлять випадки ГЕРХ із недостатньою клінічною відповіддю на стандартну кислотосупресивну терапію, так звана резистентна форма ГЕРХ. За даними сучасних досліджень, приблизно третина пацієнтів не досягає належного контролю симптомів лише на тлі прийому інгібіторів протонної помпи, що вимагає пошуку нових підходів до лікування.

Встановлено, що важливу роль у патогенезі резистентної ГЕРХ відіграють порушення захисних властивостей слизового бар'єру, зниження цитопротекторних властивостей, зміни метаболізму оксиду азоту, дисфункція сполучної тканини, а також психосоматичні чинники.

Таким чином, обрана дисертанткою тема є актуальною, відповідає сучасним запитам гастроентерологічної науки та практики, особливо в контексті персоналізованої медицини.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету на тему «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (державний реєстраційний номер 0117U000300) та «Оптимізація діагностики, лікування та реабілітації хворих із захворюваннями внутрішніх органів» (державний реєстраційний номер 0124U000096).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота містить традиційну структуру: вступ, шість розділів основної частини, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дослідження ґрунтується на спостереженні за 150 пацієнтами молодого віку (75 з ерозивною та неерозивною ГЕРХ, відповідно), яким проводили клінічне, інструментальне, біохімічне та морфологічне обстеження, а також призначали лікування за різними схемами. Усі хворі пройшли оцінку якості життя, дослідження стану NO-системи, показників обміну сполучної тканини, а також гістологічний аналіз слизової оболонки стравоходу. Обстеження хворих проводили під час первинного огляду та через 30 днів після початку терапії.

Теоретичне значення роботи полягає у поглибленні уявлень про патофізіологічні механізми розвитку ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ; роль системи оксиду азоту, сполучнотканинних маркерів та резистентності слизового бар'єру в патогенезі захворювання; морфофункціональні зміни слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ до та після лікування.

Результати дослідження мають високий ступінь валідності, що підтверджується статистичною обробкою, кореляційним аналізом та порівнянням із даними сучасної літератури. Представлені дані мають потенціал для впровадження у клінічну практику та подальших наукових розробок у галузі гастроентерології.

Наукова новизна роботи. У дисертаційній роботі представлено ряд положень, які мають наукову новизну та суттєво доповнюють існуючі уявлення про патогенез, діагностику та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку.

Вперше проведено комплексне дослідження системи оксиду азоту (включаючи рівень нітратів, нітритів, аргінази) у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ, що дозволило деталізувати їх патогенетичні відмінності.

Обґрунтовано значення дисбалансу метаболізму сполучної тканини (зокрема, оксипроліну) в механізмах зниження резистентності слизової оболонки стравоходу, що відіграє ключову роль у розвитку симптомів ГЕРХ.

Вперше продемонстровано морфологічні особливості слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із НЕРХ до та після лікування, що поглиблює розуміння не тільки клінічного, а й гістологічного перебігу хвороби.

Вперше проведено порівняльну оцінку впливу двох схем цитопротекторної терапії (включення ребаміпіду та дієтичної добавки «Гастротоп») у пацієнтів молодого віку з ГЕРХ, з аналізом біохімічних, морфологічних і клінічних показників.

Запропоновано обґрунтований патогенетичний підхід до вибору лікувальної тактики залежно від фенотипу ГЕРХ, що має перспективу для впровадження персоналізованої терапії.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гастроентерології, дієтології, сімейній медицині. Розробка анкети «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією» дозволяє практикуючому лікарю оперативно виявляти відхилення в раціоні, харчових уподобаннях та способі життя пацієнтів з ерозивним та неерозивним гастроезофагеальним рефлюксом, що сприяє конкретним рекомендаціям щодо їх коригування.

Включення цитопротектора ребаміпіду в лікувальні схеми на тлі ІПП пантопризолу у пацієнтів з ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ сприяє збільшенню відсотка клініко-ендоскопічних ремісій, головним чином завдяки покращенню стійкості слизової оболонки стравоходу, а застосування дієтичної добавки рослинного походження "Гастротоп" – за рахунок впливу на активність процесів вільно-радикального окислення та покращення захисних властивостей слизової оболонки.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи гастроентерологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», гастроентерологічних відділень КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного

інституту Сумського державного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстренної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 6 статей: 1 стаття у фаховому виданні, рекомендованому ДАК України; 2 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science; 3 статті у виданнях, які індексуються у наукометричній базі Scopus; 1 тези у матеріалах конференції. За матеріалами дисертаційної роботи видано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота викладена в науковому стилі українською мовою, побудована згідно із сучасними вимогами та викладена на 199 сторінках стандартного комп'ютерного тексту. Структура дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу результатів та їх узагальнень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 198 літературних джерел, із них 36 кирилицею, 162 латиницею. Робота ілюстрована 17 таблицями та 18 рисунками. Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання чітко сформульовані конкретні, аргументовані.

За структурою дисертаційна робота повністю відповідає чиним вимогам ДАК МОН України.

Всі розділи за своєю сутністю, науково-методологічним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу. Дисертація побудована за загальноприйнятим планом.

У вступі обґрунтовано вибір теми, окреслено мету та завдання дослідження, наведено наукову новизну та практичне значення роботи, висвітлений зв'язок з науково-дослідними роботами; описано особистий внесок здобувачки та дані

щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій. Визначені структура і методологічна база дослідження.

Розділ I є ґрунтовним оглядом сучасної літератури щодо епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей і лікування ГЕРХ у пацієнтів молодого віку. Особливу увагу автор приділяє фенотиповим відмінностям перебігу хвороби, ролі порушення бар'єрної функції слизової, впливу кислотосупресивної та цитопротекторної терапії.

Розділ II присвячено методології дослідження. Здобувачка чітко визначає критерії включення до дослідження, структуру груп, обсяги лабораторного, інструментального та морфологічного обстеження. Окремо варто відзначити застосування біохімічних та гістологічних маркерів, що поглиблює розуміння патогенезу захворювання.

У розділі III представлено результати власних досліджень щодо патогенетичних механізмів формування різних варіантів ГЕРХ. Обґрунтовано відмінності в активності системи оксиду азоту, рівні аргінази, стані сполучної тканини та резистентності слизової оболонки. Здобувачка переконливо демонструє, що ерозивна і неерозивна форми мають не лише морфологічні, а й біохімічні розбіжності.

Розділ IV містить клінічну оцінку ефективності включення ребаміпіду до стандартної ІПП-терапії. Показано значуще покращення якості життя та зменшення тяжкості симптомів у пацієнтів як з ерозивною, так і з неерозивною формою. Поряд з цим, відзначено позитивну динаміку у стані біохімічних показників (система оксиду азоту, маркери обміну сполучної тканини).

Розділ V присвячено оцінці ефективності іншого напрямку цитопротекторної терапії — включенню дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп». Наведені переконливі дані про позитивний вплив запропонованих схем на клінічну симптоматику, а також біохімічні та морфологічні показники, зокрема у пацієнтів із НЕРХ.

Розділ VI логічно завершує основну частину роботи, представляючи морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу після проведеного

лікування. Описані мікроскопічні зміни, що свідчать про репаративні процеси в обох фенотипах GERX під впливом комбінованої терапії.

Аналіз та узагальнення результатів демонструють системний підхід до інтерпретації даних. Здобувачка узгоджує отримані результати з науковими джерелами та формулює обґрунтовані висновки, що відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, вони мають суттєве теоретичне та практичне значення.

Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно з сучасними міжнародними та вітчизняними документами щодо медичних досліджень у дорослих пацієнтів. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та опубліковані роботи за її темою не містять академічного плагіату.

Оцінка повноти викладення матеріалу дисертації у публікаціях дисертантки

Аналіз опублікованих наукових праць автора свідчить про повноту і послідовність викладення основних результатів дисертаційного дослідження. Здобувачкою підготовлено і оприлюднено відповідну кількість наукових публікацій, серед яких є статті у фахових рецензованих виданнях, включених до переліку наукових видань, рекомендованих МОН України, а також тези доповідей на вітчизняних та міжнародних наукових форумах.

У публікаціях представлено аналіз патогенетичних особливостей формування ГЕРХ залежно від ендоскопічного варіанту захворювання; висвітлено результати оцінки системи оксиду азоту, обміну сполучної тканини, морфологічного стану слизової оболонки стравоходу; наведено дані щодо клінічної ефективності комбінованого лікування ІПП із ребаміпідом або дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» та запропоновано практичні рекомендації щодо оптимізації терапії ГЕРХ в осіб молодого віку.

Зауваження до змісту дисертації та підсумкова оцінка

Дисертаційна робота Городницької І.М. виконана на високому науковому рівні, відзначається актуальністю, ґрунтовністю проведених досліджень і практичною спрямованістю. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із тим, як і будь-яке комплексне дослідження, вона має низку дискусійних моментів, які не знижують загальної позитивної оцінки, а радше можуть бути підставою для наукової дискусії:

1. У роботі викладено цікаві дані щодо патогенетичної ролі оксиду азоту, однак доцільно було б ширше представити порівняння із подібними зарубіжними дослідженнями останніх років.
2. Здобувачка зазначає позитивний вплив ребаміпіду та гастротопу, проте відсутня економічна оцінка запропонованої терапії, що могло б бути корисним для подальшої клінічної імплементації.
3. Варто розглянути чи не відіграють генетичні чинники додаткову роль у формуванні відмінностей у відповіді на лікування в осіб молодого віку.

Ці зауваження мають рекомендаційний характер і не зменшують наукової цінності роботи.

У рамках наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні запитання:

1. Чи розглядали Ви можливість включення оцінки ендотеліальної дисфункції як одного з маркерів порушень системи оксиду азоту при ГЕРХ?

2. Чи плануєте Ви в подальшому дослідити роль порушень мікробіоти верхніх відділів шлунково-кишкового тракту як додаткового фактора у патогенезі ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ у пацієнтів молодого віку?
3. Яким чином отримані дані про морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу можуть бути використані для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів з ГЕРХ молодого віку?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії».

Дисертаційна робота Городницької Інеси Михайлівни на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Скрипника Ігоря Миколайовича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані нові дані та сформульовані наукові положення, що мають значне теоретичне та практичне значення для клінічної медицини та вирішують важливу наукову задачу - підвищення ефективності лікування ГЕРХ в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Представлена робота містить нові, раніше не захищені, науково обґрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної проблеми сучасної медичної науки. Дисертація оформлена відповідно до вимог та відображає особистий внесок здобувачки.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задач, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи подальшого впровадження одержаних

результатів, дисертаційна робота на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування», відповідає вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), та вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року, а здобувачка – Городницька Інеса Михайлівна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

Заслужений діяч науки і техніки України,

завідуюча кафедри внутрішньої медицини №3

та ендокринології

Харківського національного

медичного університету

Лариса ЖУРАВЛЬОВА

ХНМУ
Загальний відділ
Підпис г. *Л. Журавльової*
Засвідчую: *Горайчук*

