

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри фізичної терапії,
ерготерапії та фізичного виховання Українського гуманітарного інституту**

Опаріна Олексія Анатолійовича

на дисертаційну роботу Городницької Інеси Михайлівни

**на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку:
патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація
лікування», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
галузі знань 22 «Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність теми дослідження.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) залишається однією з провідних патологій верхніх відділів травного тракту. Особливу клінічну та соціальну значущість становить її поширення серед осіб молодого віку, що впливає на якість життя, працездатність і може супроводжуватись ускладненнями вже на ранніх етапах. Для цієї категорії пацієнтів захворювання набуває особливого клінічного значення, оскільки супроводжується стійкими симптомами, суттєво погіршує якість життя, обмежує професійну, соціальну та емоційну активність, а також нерідко виявляється резистентним до базисної терапії інгібіторами протонної помпи. У зв'язку з цим надзвичайно актуальним є вивчення патогенетичних механізмів формування захворювання, особливо у розрізі фенотипів (ерозивна та неерозивна форми), а також пошук ефективних, патогенетично обґрунтованих схем терапії, з урахуванням як кислотозалежних, так і цитопротекторних впливів.

Разом із цим, морфофункціональні особливості слизової оболонки стравоходу при різних клінічних формах ГЕРХ, особливо у молодому віці, залишаються недостатньо вивченими. Це стосується, зокрема, патогенетичної ролі оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, змін у системі оксиду азоту та стану сполучної тканини слизової оболонки. Також потребують уточнення морфологічні відмінності між ерозивною та неерозивною формами хвороби.

В умовах поширеності резистентних форм ГЕРХ зростає потреба в удосконаленні лікувальних підходів. Зокрема, підвищений інтерес викликає застосування лікарських засобів із цитопротекторною дією, здатних посилювати бар'єрну функцію слизової, знижувати прояви запалення та оксидативного стресу. Застосування ребаміпіду та засобів рослинного походження як доповнення до ІПП відкриває нові можливості для оптимізації терапії цієї патології.

Представлена дисертаційна робота є актуальною, науково обґрунтованою та своєчасною, відображаючи сучасні вимоги доказової медицини та клінічної гастроентерології.

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 досліджень, висновків та рекомендацій.

Дисертація виконана на належному методологічному рівні. Визначення проблеми дослідження, формулювання його мети та завдань впливає з ретельного опрацювання літературних джерел. Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи базуються на достатній кількості клінічних даних (150 пацієнтів молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою).

В роботі визначено принципи формування вибірок, детально обговорено доречність всіх методів дослідження, методологічне підґрунтя повністю забезпечено сучасними засобами діагностики психічних процесів й феноменів, які дозволяють отримати репрезентативні дані та здійснити їх всебічний якісний та

кількісний аналіз. Використані надійні методи статистичної обробки матеріалу, що дозволило автору на основі результатів клініко-анамнестичного, біохімічного та гістоморфологічного дослідження отримати достовірні і переконливі дані щодо виявлення впливу харчових звичок, порушень системи оксиду азоту та обміну сполучної тканини на перебіг ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ у пацієнтів молодого віку, розробити комплексну терапію із застосуванням цитопротекторів.

Застосування запропонованих терапевтичних підходів продемонструвало статистично значуще покращення результатів лікування цієї категорії пацієнтів, що підтверджено покращенням показників якості життя, захисних властивостей слизу та відновленням морфологічної структури епітеліального та підслизового шару слизової оболонки стравоходу.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи базується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях.

Наукова новизна.

Вперше на основі спеціально створеної авторської анкети проаналізовано та визначено відмінності у чинниках ризику формування ерозивного та неерозивного варіантів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку.

Новим є встановлення змін у системі метаболізму оксиду азоту в пацієнтів молодого віку з ГЕРХ, а саме – підвищення активності індукцибельної та нейрональної NO-синтази при одночасному зниженні активності ендотеліальної NO-синтази й аргінази, що підтверджує спільність патогенетичних механізмів розвитку як ерозивної, так і неерозивної форм захворювання.

Вперше встановлено асоціацію між активністю індукцибельної NO-синтази та порушеннями бар'єрної функції слизової оболонки стравоходу, а також зі структурними змінами сполучної тканини в пацієнтів з ерозивною ГЕРХ.

Поглиблено уявлення про морфологічні особливості ураження слизової оболонки стравоходу при різних формах ГЕРХ.

Уперше обґрунтовано доцільність застосування ребаміпіду у комбінації з інгібітором протонної помпи (пантопразолом) у хворих молодого віку з ерозивною ГЕРХ, що дозволило досягти зменшення клінічної симптоматики, підвищення частоти ендоскопічної ремісії, покращення якості життя, зменшення маркерів оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції, посилення захисних властивостей слизу та повну епітелізацію уражених ділянок.

Вперше доведено, що використання ребаміпіду в терапії неерозивної форми ГЕРХ у пацієнтів молодого віку сприяє не лише полегшенню симптомів і покращенню психоемоційного та загального самопочуття, але й позитивно впливає на патогенетичні механізми хвороби, зокрема на відновлення морфологічної структури слизової оболонки.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертації рекомендовані до впровадження у терапії, гастроентерології, дієтології, сімейній медицині, зокрема у поліклінічні та стаціонарні умови. Запропоновані здобувачкою підходи до діагностики, лікування та моніторингу ефективності терапії мають чітке клінічне обґрунтування.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація є самостійною науковою працею, що охоплює теоретичні, експериментальні та клінічні аспекти проблеми ГЕРХ в осіб молодого віку. Обсяг роботи становить 199 сторінок основного тексту, оформлений відповідно до чинних вимог. Автором проведено аналіз літературних джерел, обґрунтовано вибір методів, статистично опрацьовані отримані дані та зроблені обґрунтовані висновки, які мають практичну цінність.

У вступі логічно обґрунтовано актуальність теми, чітко сформульовано мету, завдання дослідження, об'єкт, предмет та гіпотезу роботи. Вступ містить наукову новизну, практичну цінність і дані щодо впровадження результатів.

Розділ I містить якісний огляд літератури за останні роки щодо патогенезу, клініки, епідеміології та лікування ГЕРХ. Значна увага приділена ролі слизового бар'єру, кислотосупресивної та цитопротекторної терапії. Огляд добре

структурований, з акцентом на патогенетичну різницю між ерозивною та неерозивною формами, що створює теоретичну базу для подальшого дослідження.

Розділ II детально описує методологію дослідження, що охоплює біохімічні, морфологічні, інструментальні та статистичні методи. В роботі досліджено 150 хворих (75 – з ГЕРХ, 75 – з НЕРХ), що забезпечує достатню вибірку. Раціонально обґрунтовано розподіл хворих за схемами лікування. Детально описані методи анкетування і оцінки якості життя, біохімічні, інструментальні, морфологічні та методи математико-статистичного аналізу.

Розділ III присвячений вивченню патогенетичних механізмів. Встановлено роль системи оксиду азоту, змін у метаболізмі сполучної тканини, ступеня пошкодження слизового бар'єру, а також впливу ГЕРХ на якість життя пацієнтів молодого віку. Отримані дані підтверджують значущу патофізіологічну різницю між фенотипами ГЕРХ, що виправдовує персоналізований підхід до лікування.

Розділ IV демонструє ефективність застосування ребаміпіду разом із інгібіторами протонної помпи. Покращення клінічних показників, біохімічних маркерів та якості життя при обох фенотипах свідчить про важливу роль цитопротекції в комплексній терапії.

Розділ V аналізує результати застосування дієтичної добавки «Гастротоп» на фоні прийому стандартних доз ІПП. Позитивний вплив на симптоматику, показники системи оксиду азоту, стан слизового бар'єру підтверджує клінічну доцільність включення препаратів рослинного походження з цитопротекторними властивостями у схеми лікування ГЕРХ.

Розділ VI надає переконливі морфологічні підтвердження ефективності комбінованої терапії. У пацієнтів, які отримували додаткову цитопротекторну терапію, виявлено позитивну динаміку в мікроскопічній структурі слизової оболонки стравоходу, зменшення запалення та ознак дегенерації.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження здобувачка навела обґрунтовані висновки, продемонструвала відповідність поставленим завданням та систематизувала отримані дані. Чітко викладений матеріал, який містить обговорення результатів дослідження та підтверджує наукові положення, сформульовані автором.

Здобувачкою сформульовано дев'ять висновків, які всебічно охоплюють кожен етап роботи. Кожен висновок ґрунтується на ретельному статистичному аналізі зібраних даних. Відсутні розбіжності між поставленими завданнями дослідження та сформульованими висновками. Практичні рекомендації є актуальними, логічними та чітко сформульованими, мають значну цінність для впровадження в клінічну практику.

Список використаної літератури містить 198 джерел, з яких 162 надруковано латиницею та 36 – кирилицею. У додатках наведені результати оцінки ефективності впровадження запропонованого комплексу лікувальних заходів у клінічну практику.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Усі теоретичні положення та більшість практичних рекомендацій, що виходять із проведеного дослідження, проміжні та заключні висновки всебічно висвітлені у наукових публікаціях. Список публікацій за матеріалами дисертації включає 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.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами. Зважаючи на наведене вище, дисертантка є ерудованим науковцем, який у своїй науковій роботі дотримується ключових засад академічної доброчесності.

Зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи.

1. Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, але деякі речення мають лексичне перевантаження, що утруднює сприйняття матеріалу.

2. Було б доцільно глибше проаналізувати вплив супутньої патології або психоемоційного стану на ефективність терапії.
3. В окремих місцях виклад матеріалу міг би бути більш стислим. Однак зазначені побажання не знижують наукової та практичної цінності роботи.

Принципових зауважень до роботи немає. Разом із тим, у порядку дискусії, бажано одержати відповіді дисертантки на такі запитання:

1. Чи зміниться ефективність терапії при різних тривалостях застосування ребаміпіду чи Гастротопу?
2. Чи планується подальше дослідження впливу мікробіоти або психоемоційного стану на патогенез і перебіг ГЕРХ в осіб молодого віку?
3. Які перспективи має цитопротекторна терапія у профілактиці ускладнень ГЕРХ при тривалому перебігу захворювання?

Висновок.

Дисертаційна робота Городницької Інеси Михайлівни на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування» є самостійною і завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові обґрунтовані результати щодо розв'язання актуальної наукової задачі, а саме - підвищення ефективності лікування ГЕРХ в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

За своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичного значення дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 (зі змінами), а її авторка Городницька Інеса Михайлівна заслуговує на

присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фізичної терапії,
ерготерапії та фізичного виховання
Українського гуманітарного інституту

Олексій ОПАРІН