

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Палій Ірини

Гордіївни, завідуючої кафедри внутрішньої та сімейної медицини

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

на дисертаційну роботу Городницької Інеси Михайлівни на тему “Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування”, , подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду при Полтавському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров’я України

Актуальність теми дослідження.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є одним із найпоширеніших захворювань органів травлення у молодих осіб, що характеризується як високою поширеністю, так і тенденцією до хронічного перебігу. Особливої уваги заслуговує той факт, що у молодому віці переважають неерозивні форми хвороби, які складно піддаються діагностиці та нерідко супроводжуються значним зниженням якості життя. У світлі сучасних уявлень про патогенез ГЕРХ усе більшої ваги набуває вивчення стану слизового бар’єру, морфофункціональних змін епітелію, ролі системи оксиду азоту та сполучної тканини. Крім того, існує обґрунтована потреба в удосконаленні лікувальних підходів із використанням не лише кислотознижувальних, але й цитопротекторних засобів, включаючи природного походження.

Запропонована здобувачкою дисертаційна робота має безсумнівну наукову та практичну значущість, відповідає сучасним вимогам доказової медицини та вписується в актуальний напрям гастроентерології, пов’язаний із пошуком нових патогенетично обґрунтованих методів лікування ГЕРХ.

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, їх достовірність

Роботу виконано на високому методологічному рівні з використанням сучасних методів досліджень - клінічних, біохімічних, інструментальних, морфологічних методів із застосуванням математико-статистичного аналізу, які адекватно дозволяють вирішити мету дослідження та поставлені завдання.

У клінічне дослідження залучено 150 хворих на ГЕРХ, яким надавалася амбулаторна допомога в умовах консультативної поліклініки Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» з 2021 по 2024 рік; з них: 92 (61,3%) чоловіки 58 (38,7%) жінок, середній вік яких склав $32,55 \pm 7,45$ років.

Дослідження було схвалене локальною етичною комісією, усі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі у даному дослідженні. Пацієнти розподілялись на підгрупи залежно від форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та призначеної схеми терапії. Спостереження тривало впродовж 30 днів з початку призначеного лікування.

Здобувачкою чітко сформульовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн. Це дало змогу автору зробити науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Проведена математико-статистична обробка даних із застосуванням сучасних методів статистичного аналізу, що базується на принципах доказової медицини. Робота виконана за умов академічної доброчесності з дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики. Проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейської та вітчизняної нормативної бази.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження обґрунтована, виходячи з актуальності проведеного дослідження, і полягає у визначенні відмінностей у факторах ризику розвитку ерозивної та неерозивної форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодшого віку за допомогою розробленої анкети-опитувальника.

Вперше у молодих людей підтверджено роль порушень системи оксиду азоту з підвищенням активності індукцибельної та нейрональної ізоформ синтази оксиду азоту та зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту й аргінази у формуванні ерозивної та неерозивної форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що свідчить про спільність їхніх патогенетичних механізмів.

У пацієнтів молодого віку з ерозивною формою ГЕРХ підтверджено взаємозв'язок між активністю індукцибельної синтази оксиду азоту, порушеннями резистентності слизової оболонки стравоходу та структурними змінами сполучної тканини.

Проаналізовано морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ, а саме: гідропічна дистрофія з формуванням запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки стравоходу.

Вперше обґрунтовано доцільність призначення цитопротекторів у комбінації з інгібітором протонної помпи (пантопразолом) у пацієнтів

молодого віку з гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Доведено, що незалежно від форми захворювання, дана схема терапії дозволила зменшити клінічні прояви рефлюксу, покращити якість життя пацієнтів, знизити активність оксидативного стресу, прояви ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизової оболонки стравоходу та привело до максимальної частоти ендоскопічної ремісії зі зменшенням явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації та частковою регенерацією епітелію.

Практичне значення результатів полягає в тому, що продемонстровано клінічну ефективність ребаміпіду та рослинного цитопротектора у складі комплексної терапії ГЕРХ.

Обґрунтовано доцільність індивідуалізованого підходу до лікування ерозивної та неерозивної форм ГЕРХ.

Удосконалено діагностичний підхід до оцінки ефективності лікування на підставі біохімічних та морфологічних показників.

Розроблено практичні рекомендації щодо застосування цитопротекторної терапії у молодих пацієнтів з різними фенотипами ГЕРХ.

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.

Зазначені публікації достатньо відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення поставлених питань.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Робота складається зі вступу, шести розділів основної частини, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг

роботи становить 199 сторінок друкованого тексту, включаючи 17 таблиць, 18 рисунків та 198 літературних джерел, з яких 162 – латиницею. Значну частину складають публікації останніх 5 років.

Робота оформлена відповідно до вимог. Таблиці та рисунки чіткі, інформативні, літературні джерела — актуальні. Мова викладу наукова, грамотна.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, основні завдання дослідження, об'єкт і предмет, методи, наукову новизну, теоретичну й практичну значущість роботи. Формулювання цілей і завдань відповідають логіці дослідження та повністю реалізовані в основній частині.

Перший розділ містить ретельно проведений огляд сучасної наукової літератури щодо патогенезу, клініки, класифікації, принципів лікування ГЕРХ. Здобувачка детально висвітлює фенотипову різноманітність хвороби, акцентує увагу на ролі епітеліального бар'єру, запальних і нейрогуморальних механізмів у розвитку симптомів. Розглянуто вплив ІПП, ребаміпиду та фітотерапії, зокрема препаратів на основі екстрактів лікарських рослин. Огляд є структурованим, критичним і логічно спрямованим на обґрунтування власного дослідження.

У другому розділі представлено матеріали та методи дослідження. Обстежено 150 пацієнтів молодого віку: 75 з ГЕРХ та 75 з НЕРХ, які отримували монотерапію ІПП або однією з комбінацій з цитопротектором («ІПП + ребаміпід» або «ІПП + Гастротоп»). Застосовано біохімічні, морфологічні, інструментальні методи, оцінку якості життя та статистичну обробку. Методологія дослідження є адекватною, достатньо докладною, дозволяє відтворити отримані результати.

У третьому розділі викладено результати оцінки патогенетичних механізмів ГЕРХ. Встановлено, що пацієнти з неерозивною формою частіше скаржилися на екстраезофагеальні прояви. Продемонстровано зміни системи оксиду азоту, активності аргінази, зміни метаболізму сполучної тканини, що підтверджує глибоке залучення слизової оболонки до патологічного процесу.

Представлені патоморфологічні особливості змін слизової оболонки стравоходу до початку лікування. Здобувачкою доведено, що мікроскопічні прояви при ГЕРХ можуть бути різноманітними, однак зміни виявлялися у всіх хворих незалежно від наявності ерозивних змін слизової.

Четвертий розділ присвячений вивченню ефективності ІПП у поєднанні з ребаміпідом. Встановлено, що додавання ребаміпіду сприяє кращій динаміці симптомів та показників якості життя як при ерозивній, так і при неерозивній формах. Біохімічні показники свідчать про покращення стану епітеліального бар'єру та зниження активності запальних процесів.

У п'ятому розділі аналізується ефективність ІПП з додаванням дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп». Отримані результати є новими та практично цінними. Пацієнти мали позитивну клінічну динаміку та покращення морфофункціонального стану слизової оболонки, що дозволяє розглядати такий підхід як перспективний напрям комплексного підходу до ведення хворих.

Шостий розділ містить морфологічні дані після лікування, що підтверджують позитивний вплив цитопротекторної терапії на відновлення структури СО стравоходу. У розділі представлені мікрофотографії; порівняльні дані до та після лікування подані у вигляді таблиць.

Аналіз і узагальнення результатів проведені з логічним підсумованням основних результатів дослідження, зроблено акценти на відмінностях між групами, встановлено переваги комбінованих схем лікування. Розділ містить інформацію про співставлення результатів власних спостережень з даними літературних джерел. За результатами проведеної роботи сформульовано 9 висновків, які відповідають меті та завданням дослідження і повністю відображають основні результати дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані з урахуванням отриманих даних та можуть бути використаними для ведення пацієнтів з печією та рефлюкс-езофагітом з метою покращення ефективності лікування.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

Дані про відсутність текстових запозичень та 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 наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Зауваження

1. У роботі недостатньо уваги акцентовано на тривалості збереження терапевтичного ефекту після закінчення лікування.
2. Доцільно було б провести розширений аналіз впливу схем лікування на екстраезофагеальні прояви.
3. Не наведені дані з довготривалого спостереження за пацієнтами.

Зауваження мають дискусійний характер і не знижують наукової цінності роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Який з цитопротекторних препаратів — синтетичний (ребаміпід) чи фітогенний («Гастротоп») — ви вважаєте доцільнішим для тривалого застосування у пацієнтів молодого віку?
2. Чи планується подальше вивчення імуногістохімічних маркерів або цитокінового профілю в слизовій оболонці стравоходу у хворих на ГЕРХ молодого віку?
3. Чи є підстави рекомендувати проведення морфологічної верифікації ГЕРХ за відсутності ендоскопічно виявлених ерозивних уражень слизової стравоходу?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Городницької І.М. на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування», є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем, в якій наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі сучасної терапевтичної практики – підвищення ефективності терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку, базуючись на аналізі факторів ризику та патогенетичних засад захворювання, а також вивченні ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота в повній мірі відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», здобувачка Городницька Інеса Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідуюча кафедри внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

ПАЛІЙ

Ірина