

РЕЦЕНЗІЯ

Офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента,
доцента закладу вищої освіти кафедри педіатрії №2 Полтавського
державного медичного університету

Несіної Інни Миколаївни

на дисертаційну роботу Городницької Інеси Михайлівни
«ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА В ОСІБ
МОЛОДОГО ВІКУ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, ОСОБЛИВОСТІ
КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ»,
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність дисертаційної роботи Городницької Інеси Михайлівни не викликає сумнівів.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до найбільш розповсюджених захворювань шлунково-кишкового тракту. Незважаючи на значні успіхи у вивченні механізмів розвитку даного захворювання, у розробці і впровадженні нових діагностичних та терапевтичних підходів, ГЕРХ продовжує турбувати значний відсоток населення світу.

На даний момент відомі основні фактори ризику виникнення ГЕРХ, проте, потребує оптимізації їх визначення у пацієнтів із симптомами рефлюксу у рутинній клінічній практиці. Здобувачкою запропонована анкета-опитувальник «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією» (Свідоцтво про реєстрацію права на твір №130948. 29.10.2024), яка дозволить практичному лікарю швидко визначити наявність певних факторів, що сприяють виникненню симптомів печії, та чітко надати індивідуалізовані рекомендації щодо корекції харчового раціону, харчових звичок та способу життя.

Основною групою препаратів, які рекомендовані до призначення хворим із ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ, є інгібітори протонної помпи. Ефективність даної групи препаратів у лікуванні симптомів рефлюксу доведена численними клінічними дослідженнями. Проте залишається актуальною проблема виникнення рецидивів печії як на фоні терапії, так і

через короткий термін після її завершення. Важливою невирішеною проблемою залишається загоєння виразкових дефектів СО стравоходу у пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ. Здобувачкою проведено детальне вивчення важливих патогенетичних механізмів виникнення як ерозивної, так і неерозивної форми ГЕРХ. Продemonстровано значення оксидативного стресу, порушені резистентності слизової оболонки стравоходу, ендотеліальної дисфункції як провідних механізмів розвитку симптомів печії та уражень слизової оболонки стравоходу на фоні різних форм ГЕРХ.

Запропонований дисертанткою підхід із включенням засобів цитопротекторної дії – дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» та препарату ребаміпіду може бути перспективним напрямком у лікуванні складних випадків ГЕРХ. Ефективність засобів цитопротекторної дії у хворих із ерозивною і неерозивною формою ГЕРХ потребує подальшого детального вивчення з метою розробки чітких алгоритмів їх застосування у клінічній практиці.

Саме вивченню даної актуальної теми присвячена дисертаційна робота Городницької Інеси Михайлівни «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування», метою якої було підвищення ефективності лікування ГЕРХ в осіб молодого віку на підставі вивчення факторів ризику і патогенетичних механізмів розвитку, ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

Зв'язок роботи 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). Здобувачка є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

Тема дисертаційної роботи розглянута на засіданні Проблемної комісії з терапевтичних дисциплін Полтавського державного медичного університету МОЗ України (протокол № 1 від 30 вересня 2021 року) і затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 20 жовтня 2021 року).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність

У рамках клінічного дослідження пацієнткою обстежено 150 хворих із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ. За результатами діагностики гелікобактерної інфекції у подальше дослідження включено 80 пацієнтів із *Helicobacter pylori* негативним статусом. Із урахуванням даних верхньої ендоскопії виконано розподіл хворих на ерозивну та неерозивну форму ГЕРХ, що надало можливість у порівняльному аспекті досліджувати фактори ризику, характер порушень якості життя, зміни у системі оксиду азоту, структурі сполучної тканини, показниках захисних властивостей слизу за умов різних варіантів захворювання.

Здобувачкою розроблено анкету-опитувальник «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією», за результатами якої були визначені фактори ризику виникнення симптомів рефлюксу, а саме характер порушень складу харчового раціону, режиму харчування, харчових звичок, способу життя та наявності надмірної маси тіла та ожиріння у пацієнтів молодого віку із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ. Показано, що наявність надмірної маси тіла і ожиріння, порушення режиму харчування із пропусками прийомів їжі та частими перекусами, часте вживання хлібобулочних виробів, соусів, підсилювачів смаку, солодоців сприяє виникненню симптомів печії та розвитку ГЕРХ незалежно від її форми.

З метою оцінки тяжкості симптомів ГЕРХ дисертанткою застосований опитувальник тяжкості симптомів рефлюксу GERD-Q, що надало можливість

не лише визначити первинне значення показника тяжкості, а і виконати максимально об'єктивну оцінку ефективності проведеної терапії.

Важливе значення у розумінні патогенезу ГЕРХ має дослідження системи оксиду азоту, а саме активності індукцибельної, нейрональної, ендотеліальної ізоформ синтази оксиду азоту, аргінази та рівня нітритів. Обґрунтованим є застосування L-оксипроліну з метою вивчення стану сполучної тканини та використання показників концентрації глікозаміногліканів та сіалових кислот як маркерів порушення резистентності слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу.

Достатня кількість обстежених хворих, сучасна статистична обробка отриманих результатів із застосуванням високоінформативних методів дослідження підтверджують достовірність наведених в дисертаційній роботі наукових положень, зроблених висновків та запропонованих рекомендацій.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше за допомогою власно розробленої анкети визначені відмінності факторів ризику розвитку ерозивної та неерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у осіб молодого віку.

Уперше в осіб молодого віку підтверджено роль порушень системи оксиду азоту із підвищенням активності індукцибельної та нейрональної синтази оксиду азоту та зниженням активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та аргінази у формуванні ерозивної та неерозивної форм гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що підтверджує спільність їх патогенетичних механізмів

Уперше в осіб молодого віку із ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби підтверджено взаємозв'язок між активністю індукцибельної синтази оксиду азоту та порушеннями резистентності слизової оболонки стравоходу та структурними змінами сполучної тканини.

Отримали подальше вивчення особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у пацієнтів із різними формами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Незалежно від форми захворювання у пацієнтів

спостерігалось формування гіперплазії базального шару та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки стравоходу. Показано, що ерозивна форма гастроезофагеальної рефлюксної хвороби супроводжується розвитком явищ гідропічної дистрофії із формуванням запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки стравоходу.

Уперше обґрунтовано призначення ребаміпиду у комбінації з інгібіторами протонної помпи у хворих на ерозивну форму гастроезофагеальної рефлюксної хвороби молодого віку, що дозволило зменшити тяжкість клінічних проявів рефлюксу, збільшити частоту досягнення ендоскопічних ремісій, покращити якість життя пацієнтів у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом», зменшити активність оксидативного стресу, вираженість ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизу та досягти повної регенерації епітелію та зникнення мікроерозій.

Уперше продемонстровано, що застосування ребаміпиду на фоні інгібітора протонної помпи у пацієнтів із неерозивною формою гастроезофагеальної рефлюксної хвороби молодого віку дозволяє зменшити тяжкість симптомів рефлюксу із покращенням якості життя пацієнтів у категоріях «життєва активність» і «психічне здоров'я», а також впливає на провідні патогенетичні механізми розвитку захворювання із нормалізацією морфологічної структури слизової оболонки стравоходу.

Уперше обґрунтовано застосування цитопротектору рослинного походження «Гастротоп» у комбінації з інгібітором протонної помпи у хворих на ерозивну форму гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що дозволило не тільки знизити тяжкість симптомів рефлюксу, зменшити прояви оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції, покращити захисні властивості слизової оболонки стравоходу, а і досягти максимальної частоти досягнення ендоскопічної ремісії із зменшенням явищ гідропічної дистрофії, запальної інфільтрації та частковою регенерацією епітелію.

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» надає можливість практичному лікарю швидко визначити порушення у складі дієти, характері харчових звичок та способі життя пацієнтів із ерозивною та неерозивною формою гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що дозволить чітко і швидко надавати відповідні рекомендації щодо їх корекції.

Включення до складу лікувальних комплексів ребаміпіду на фоні інгібіторів протонної помпи у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами гастроезофагеальної рефлюксної хвороби дозволяє підвищити число досягнення клініко-ендоскопічних ремісій переважно за рахунок покращення резистентності слизового бар'єру стравоходу.

Застосування цитопротектору рослинного походження «Гастротоп» у комплексній терапії ерозивної та неерозивної форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби приводить до збільшення відсотку досягнення клініко-ендоскопічних ремісій шляхом впливу на активність процесів вільно-радикального окислення та покращення захисних можливостей слизової оболонки стравоходу.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури.

У вступі висвітлена актуальність вивчення проблеми, конкретно сформульована мета і задачі дослідження, наведена наукова новизна і практична значущість роботи, продемонстрований особистий внесок

здобувача, апробація і впровадження отриманих результатів, повнота викладення результатів дослідження в опублікованих наукових працях.

Розділ І. Огляд літератури, складається із п'яти підрозділів і присвячений детальному вивченню сучасних поглядів на патогенез, особливості клінічного перебігу та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку залежно від ендоскопічного варіанту захворювання. Розглянуто характер порушень якості життя пацієнтів із ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ. Приділено особливу увагу питанням резистентності слизового бар'єру як вагомому патогенетичного механізму розвитку уражень слизової оболонки стравоходу. Здобувачкою детально описані сучасні підходи до лікування ГЕРХ залежно від її фенотипу і тяжкості ерозивних змін слизової оболонки із визначенням ефективності інгібіторів протонної помпи. На підставі вивчення даних літературних джерел дисертанткою обґрунтовано застосування цитопротекторної терапії у хворих із кислотозалежними захворюваннями, у тому числі і з ГЕРХ.

Розділ ІІ. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ включає надання характеристики об'єктів і методів клінічних досліджень, детально описані принципи постановки діагнозу, критерії відбору пацієнтів для включення у дослідження, дизайн дослідження, схеми лікувальних комплексів із зазначенням механізмів дії запропонованих препаратів медикаментозної корекції. У розділі матеріали і методи зазначені використані лабораторні, біохімічні, ендоскопічні та гістоморфологічні методи дослідження із описом методології їх виконання. Зазначені методи математико-статистичного аналізу.

Розділ ІІІ. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЕРХ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ є розділом власних досліджень, який складається із п'яти підрозділів.

У першому підрозділі здобувачка у порівняльному аспекті проводить визначення факторів ризику розвитку симптомів рефлюксу у осіб молодого віку з ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ, застосовуючи власноруч розроблену анкету. Визначено, що порушення режиму харчування із частими

перекусами або пропуски прийомів їжі сприяють розвитку симптомів печії. Ожиріння належить до вагомого фактору ризику виникнення ерозивної форми GERX. З метою оцінки якості життя пацієнтів був застосований опитувальник SF-36, котрий дозволив дослідити особливості порушень фізичної та психічної компоненти якості життя хворих залежно від фенотипу GERX.

Другий підрозділ присвячений вивченню порушень у системі оксиду азоту (NO) у пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами GERX. Показано, що незалежно від фенотипу захворювання у пацієнтів виникають зміни у системі оксиду азоту (NO), які характеризуються активацією NO-синтазного шляху метаболізму аргініну із надмірним утворенням нітритів, пригніченням активності аргінази та активності ендотеліальної ізоформи синтази оксиду азоту.

У третьому підрозділі розкрито особливості порушень захисних властивостей слизового бар'єру та стану сполучної тканини у хворих із різними фенотипами GERX. Продемонстровано, що розвиток GERX супроводжується підвищенням концентрації глікозаміногліканів, сіалових кислот та оксипроліну у сироватці крові хворих із максимальною вираженістю змін на фоні ерозивної форми захворювання.

Четвертий підрозділ присвячений опису патоморфологічних змін слизової оболонки стравоходу при ерозивній та неерозивній формах GERX.

У п'ятому підрозділі детально розглянуті особливості мікроскопічної картини на фоні ерозивної та неерозивної форм GERX. Підтверджено, що за умов ерозивної форми GERX спостерігається гіперплазія базального шару клітин та видовження сполучнотканинних сосочків власної пластинки слизової оболонки стравоходу. На фоні ерозивної форми GERX зафіксовані явища вираженої гідропічної дистрофії із формуванням різного ступеня вираженості запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки.

РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕБАМІПІДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ GERX є розділом власних досліджень, що складається із

чотирьох підрозділів. Перший та другий підрозділи висвітлюють вплив комбінованої терапії із застосуванням інгібітору протонної помпи пантопразолу у стандартних дозах та препарату цитопротекторної дії ребаміпіду на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих із ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ. Показано, що саме комплексна терапія володіє максимальним впливом на вираженість печії, частота виникнення якої після лікування достовірно знизилась.

Крім цього, саме застосування комбінованої терапії дозволило нормалізувати якість життя у хворих із ерозивною формою ГЕРХ у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом», а у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ – у категоріях «життєва активність» та «психічне здоров'я». У третьому та четвертому підрозділах продемонстровано, що комбіноване застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу та цитопротектора ребіміпіду у хворих дозволяє достовірно вплинути на провідні патогенетичні механізми розвитку захворювання із зменшенням проявів ендотеліальної дисфункції. Проте максимальний вплив запропонована комбінація препаратів виявляла на покращення стану слизової оболонки стравоходу.

РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ РОСЛИННИХ ЦИТОПРОТЕКТОРІВ складається із чотирьох підрозділів.

Перший і другий підрозділи присвячені оцінці впливу комплексного лікування із включенням дієтичної добавки рослинного походження «Гастротоп» на тяжкість симптомів рефлюксу та якість життя у хворих молодого віку з ерозивною та неерозивною формами. Показано, що комбінована терапія дозволяє досягти досягнення більшого відсотку клініко-ендоскопічних ремісій, зменшити ступінь тяжкості симптомів ГЕРХ, та покращити якість життя у категорії «рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» у пацієнтів як з ерозивною, так і неерозивною формами ГЕРХ. Третій та четвертий підрозділ висвітлює вплив запропонованої

комбінації на патогенетичні механізми розвитку ГЕРХ. Доведено, що схема лікування із комплексним застосуванням дієтичної добавки рослинного походження та інгібітору протонної помпи пантопразолу у хворих із різними фенотипами ГЕРХ дозволяє ефективно вплинути на порушення у системі оксиду азоту із досягненням зменшення активності індукцибельної та нейрональної синтази оксиду азоту, вмісту нітритів за одночасного підвищення активності ендотеліальної форми оксиду азоту.

Запропонована схема лікування хворих із ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ дозволяє також покращити захисні властивості слизового бар'єру слизової оболонки стравоходу.

РОЗДІЛ 6. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СО СТРАВОХОДУ ХВОРИХ НА ЕРОЗИВНУ ТА НЕЕРОЗИВНУ ФОРМУ ГЕРХ ПІД ДІЄЮ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ. У даному розділі детально описані динаміка морфологічних змін тканин слизової оболонки стравоходу під дією двох запропонованих схем лікування хворих із різними фенотипами ГЕРХ. Обґрунтована необхідність включення до складу лікувальних комплексів пацієнтів із ерозивною та неерозивною формами ГЕРХ цитопротектору ребіміпіду та добової добавки рослинного походження «Гастротоп» з метою підвищення ефективності стандартної терапії.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. Розділ містить узагальнення отриманих результатів клінічного дослідження. У даному розділі здобувачкою проведено оцінка власних даних із результатами інших досліджень щодо вивчення провідних патогенетичних механізмів виникнення ерозивної та неерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Обґрунтована необхідність включення до складу лікувальних комплексів препарату цитопротекторної дії ребіміпіду та харчової добавки рослинного походження «Гастротопу» на фоні стандартних доз інгібітору протонної помпи пантопразолу з метою підвищення частоти досягнення клініко-ендоскопічних ремісій та покращення якості життя пацієнтів.

Висновки змістовні, відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації чіткі і обґрунтовані. Список літератури містить достатню кількість використаних джерел. Робота достатньо ілюстрована 18 таблицями та 17 рисунками.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях.

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 конференцій.

Оформлено свідоцтво про реєстрацію права на твір №130948. 29.10.2024 анкета «Оцінка характеру харчування та особливостей способу життя у пацієнтів з печією».

Дисертація написана науковою українською мовою.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертаційної роботи:

1) У дисертаційній роботі відсутні клінічні випадки, які могли б проілюструвати результати дослідження.

2) Доцільно б було провести додаткове обстеження пацієнтів через 3 місяці після початку лікування.

Вищезазначені зауваження та недоліки не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність висновків. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1) З Вашої точки зору, якою повинна бути тривалість застосування комбінованої терапії пантопразолу і ребіміпіду та пантопразолу та добавки «Гастротоп» у пацієнтів із неерозивною та ерозивною формою ГЕРХ?

2) Чи може бути ефективним застосування у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ виключно цитопротектору ребаміпіду або дієтичної добавки «Гастротоп»?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Городницької Інеси Михайлівни «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в осіб молодого віку: патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та оптимізація лікування», яка виконана під керівництвом Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Скрипника Ігоря Миколайовича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для 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.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Городницької Інеси Михайлівни за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України від 12.01.17 №40 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» і може бути подана до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Рецензент

доцент закладу вищої освіти

кафедри педіатрії №2 ПДМУ

кандидат медичних наук, доцент

Інна НЕСІНА