

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри
педіатрії з дитячими інфекційними хворобами
Ужгородського національного університету
професора Горленко Олесі Михайлівни
на дисертаційну роботу Семен Марти Олегівни
«Біопсихосоціальна модель формування синдрому подразненого кишківника у
дітей», подану до Разової спеціалізованої вченої ради
ДФ 35.600.100 при Львівському національному
медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) є надзвичайно актуальною проблемою в дитячій гастроентерології. До того ж, в Україні на сьогодні спостерігається зростання поширеності ФГІР, що можна пояснити як впливом соціального дистанціювання внаслідок пандемії COVID-19, так і, особливо, повномасштабною війною. Хронічний стрес, як відомо, призводить до порушення нейро-гуморальної регуляції на осі «кишківник – ЦНС» та, як наслідок, до маніфестації ФГІР. Серед них одним з найрозповсюдженіших є синдром подразненого кишківника (СПК), що характеризується абдомінальним болем та порушенням частоти та/або консистенції випорожнень, а також позакишковими проявами. Епідеміологічні дані щодо поширеності СПК серед дитячого населення значно відрізняються у різних регіонах, у середньому скарги, притаманні даному розладу, висловлюють від 5 до 10 % дітей.

У діагностиці СПК основним є клінічне обстеження дитини, що включає ретельний збір анамнезу з виявленням потенційних факторів ризику і протекції, а також, що дуже важливо, оцінка психоемоційного стану пацієнта. Що стосується лікування, то воно на сьогоднішній день залишається здебільшого

симптом-орієнтованим. Як зазначено в актуальних рекомендаціях Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), підхід до ведення педіатричних пацієнтів з СПК повинен бути мультидисциплінарним, покроковим та включати як фармакологічні, так і нефармакологічні засоби. Особливо важливим є виявлення індивідуальних біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику, що можуть бути використані як своєрідні «точки впливу». Саме використання біопсихосоціальної моделі медицини дозволяє лікарю інтегрувати численні різнорівневі фактори ризику, що можуть призвести до порушення взаємодії на осі «кишківник – ЦНС» та до появи симптомів СПК у кожного конкретного пацієнта.

Підсумовуючи, СПК є актуальною проблемою у педіатричній практиці, що підтверджується високою розповсюдженістю розладу серед дітей та порівняно низькою ефективністю лікування. Як наслідок, істотно зростає кількість звернень по медичну допомогу, що призводить до значного навантаження на систему охорони здоров'я.

Вищенаведені факти обумовили мету дисертаційного дослідження - підвищити ефективність діагностики та лікування СПК у дітей на ґрунті вивчення клінічного значення біологічних, психоемоційних, психосоціальних факторів у виникненні та перебігу даного розладу з врахуванням його гетерогенності.

Таким чином, дисертаційна робота Семен М. О. «Біопсихосоціальна модель формування синдрому подразненого кишечника у дітей» на здобуття наукового ступеня доктора філософії є актуальною та має теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до 2 планів комплексних науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ДУ «Інститут спадкової патології Академії медичних

наук України, а саме «Аналіз чинників ранньої діагностики генетично зумовленої патології людини на прикладі вибраних моногенних та мультифакторних хвороб» (державний реєстраційний № 0119U003649) та «Малі та «модельні» природжені вади розвитку, як прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини, у дітей з екопатологією та епігенетичні фактори особливостей її перебігу» (державний реєстраційний № 0119U003647).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дослідження полягає в удосконаленому підході до вивчення гетерогенності СПК у дітей. Зокрема, окрім домінуючого типу випорожнень, авторкою було також враховано тригерний чинник, що передував дебюту розладу. У пацієнтів, батьки яких пов'язували появу клінічних симптомів із стресом (проблеми в сім'ї, труднощі у школі, тощо) діагностовано стрес-асоційований СПК. На противагу, у дітей, у яких провокуючим фактором у виникненні розладу була перенесена кишкова інфекція або курс антибактеріальної терапії, діагностовано постінфекційний СПК. Така класифікація дозволила дисертантці більш ґрунтовно вивчити клінічні та параклінічні особливості пацієнтів із різними варіантами розладу.

Вперше було досліджено вплив функціонального поліморфізму val158met гена *COMT* на формуванні СПК у дітей в залежності від клінічного варіанту розладу та характеру провокуючого фактора у дебюті СПК. Авторкою відзначено, що носійство гомозиготного генотипу Met/Met є фактором ризику щодо виникнення СПК, особливо його стрес-асоційованого варіанту.

В результаті проведених досліджень виявлено підвищений рівень особистісної тривожності та схильності до соматизації у пацієнтів з СПК. Відзначено прямий кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками, що свідчить про їх здатність до взаємопідсилення. Авторкою доведено, що включення психотерапії в комплексне лікування СПК у дітей було більш ефективним, аніж тільки фармакологічне лікування, що підтверджується

позитивною динамікою на соматичному, психоемоційному та психосоціальному рівнях.

Вперше представлено аналіз взаємозв'язків між біологічними, психоемоційними та психосоціальними факторами ризику та протекції у формуванні СПК у дітей та доведено їх тісну взаємозалежність. Результати дисертаційного дослідження підтвердили, що саме взаємодія індивідуальних мультимодальних чинників є причиною виникнення СПК у кожного конкретного пацієнта.

Використання розробленої здобувачкою прогностичної моделі дозволяє з високою достовірністю виявити ризик виникнення СПК у конкретної дитини з врахуванням індивідуальних біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів ризику та протекції.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертанткою обґрунтовано необхідність імплементації біопсихосоціальної моделі медицини у менеджмент дітей з СПК, що передбачає врахування не тільки біомедичних, але й психоемоційних та психосоціальних факторів ризику і протекції.

Розроблені та впроваджені в практику охорони здоров'я рекомендації щодо оптимальної тривалості застосування пробіотиків, які містять лактобактерії, при різних клінічних варіантах СПК у дітей. Авторкою зазначено, що надійним критерієм припинення прийому пробіотика, чи навпаки збільшення тривалості лікування, може слугувати концентрація кальпротектину в калі.

Пацієнтам із СПК, особливо з підвищеним рівнем особистісної тривожності та вираженим астеновегетативним синдромом, рекомендується проводити дослідження варіабельності ритму серця, яка є маркером функціонального стану автономної нервової системи та стресостійкості організму, що важливо для створення плану персоніфікованого мультимодального лікування.

Проведення молекулярно-генетичного дослідження функціонального поліморфізму *val158met* гена *катехол-О-метилтрансферази (COMT)* рекомендується проводити дітям з СПК із стійким больовим синдромом та

підвищеним рівнем тривожності з метою виявлення генетично детермінованих особливостей метаболізму катехоламінів, що впливають на функціонування осі «кишківник - ЦНС»,

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність 7-ми дитячих лікувально-профілактичних установ м. Львова та Львівської області: Комунальне некомерційне підприємство Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»; Медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»; Комунальне некомерційне підприємство «1-ша міська поліклініка м. Львова»; мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА»; Комунальне некомерційне підприємство «Центр ПМСД» Рудківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство «Турківська міська центральна лікарня» Турківської міської ради; Комунальне некомерційне підприємство Сокальської міської ради «Сокальська районна лікарня».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Висновки, наукові положення та рекомендації, які представлені у дисертаційній роботі Семен Марти Олегівни, є добре структурованими, обґрунтованими та статистично достовірними. Всі етапи дослідження проведено на високому науковому рівні. Сучасні та інформативні методи дослідження та обробки даних, які були використані здобувачкою, дозволили повністю досягти поставленої мети та вирішити вказані завдання.

Усі дослідження здійснено у лабораторіях, що мають відповідні сертифікати якості. Дисертаційну роботу проведено із урахуванням основних принципів безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав та гідності людини відповідно до основних положень GCP (1996 року), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 року) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень з участю людей (1964-2000 роки). Дослідження

схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 7 від 26.10.2020 року, протокол № 11 від 23.10.2023 року).

Дисертанткою коректно сформульовано мету та завдання роботи, створено план дослідження. Авторкою проведено аналіз вітчизняних та іноземних літературних джерел по тематиці дисертаційного дослідження, здійснено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн дослідження. Об'єм вибірки (основна та контрольна групи) є достатнім, що підтверджується відповідними статистичними розрахунками. Не виявлено жодних фактів, які би стверджували про неправдивість представлених результатів. Текст представлених у дисертації матеріалів є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та опубліковані статті не містять ознак академічного плагіату.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційного дослідження авторкою опубліковано 13 наукових праць, серед них 8 статей, 7 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus та Web of Science, з них 1 у зарубіжному науково-практичному виданні, що віднесене до другого квартилю; 5 тез у збірниках вітчизняних та іноземних конференцій. Основні положення роботи обговорювались дисертанткою на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях: «European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition 55th Annual Meeting» (м. Відень, Австрія), «Biennial Meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility NeuroGASTRO 2023» (м. Бухарест, Румунія), «10th International Conference on Radiation in Various Fields of Research RAD 2022 Conference - Spring Edition» (м.Херцег-Новий, Чорногорія) «V Конгрес Української Академії Педіатричних Спеціальностей PRIME PEDIATRICS 2023» (м. Львів), «XXIV Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії»

(Сідельниковські читання)» (м. Київ), «XV конгрес педіатрів України» (м. Київ).

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації

Дисертація оформлена у відповідності до актуальних вимог МОН України (Наказ № 759 МОН України від 31.05.2019 року), викладена державною мовою на 206 сторінках комп'ютерного тексту, з них 160 сторінок основного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи», 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. Перелік використаних джерел містить 254 найменування. Дисертація ілюстрована 32 рисунками та 31 схемою.

Вступ написаний авторкою чітко та лаконічно. У ньому аргументовано актуальність теми дисертаційного дослідження, висвітлено наукову новизну роботи, її практичне та теоретичне значення, особистий внесок дисертантки. Мета і завдання дослідження відповідають назві роботи та є актуальними щодо висвітлення вказаної теми. У вступі також зазначено перелік вітчизняних та міжнародних конференцій, де проводилась апробація результатів дослідження, та наведено кількість наукових публікацій здобувачки. Цей розділ написано у відповідності до діючих вимог.

У **1 розділі «Огляд літератури»** наведено аналіз актуальних літературних джерел, що відображають сучасний стан проблеми. Зокрема, у першому підрозділі йде мова про поширеність СПК серед дітей, представлено діагностичні критерії розладу, а також відображено основні постулати біопсихосоціальної моделі медицини. У другому підрозділі ретельно описано основні патофізіологічні механізми виникнення СПК та зазначено 2 основні теорії формування розладу, які принципово відрізняються між собою локалізацією первинного ураження. У третьому підрозділі дисертанткою наведено основні принципи діагностики СПК у дітей у відповідності до актуальних рекомендацій Римської фундації. У четвертому підрозділі описано

літературні дані щодо особливостей мультидисциплінарного підходу до педіатричних пацієнтів з СПК. Дисертанкою зазначено, що незважаючи на велику кількість наукових праць, що присвячені вивченню потенційних чинників ризику у формуванні СПК, на сьогодні відсутнє чітке розуміння їх взаємовпливу у кожного конкретного пацієнта, що, відповідно, впливає на якість надання медичної допомоги. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень та демонструє високий рівень обізнаності авторки щодо актуального стану проблеми.

Розділ 2 «Матеріали і методи» містить 2 підрозділи, що відображають детальний опис та аргументують доцільність застосованих дисертанкою матеріалів та методів дослідження. У першому підрозділі описано та графічно ілюстровано дизайн та етапи дослідження, наведено характеристику обстежених груп, критерії включення та виключення з дослідження. У другому підрозділі зазначено ретельний опис методів дослідження, а саме імуноферментного аналізу для визначення рівня кальпротектину в калі, молекулярно-генетичних методів, дослідження варіабельності ритму серця, тестів для визначення рівня особистісної тривожності та соматизації, генеалогічного дослідження і статистичних методів. Суттєвих зауважень до розділу немає. Всі дослідження проведені у відповідності до сучасних стандартів із дотриманням прав пацієнтів, їх безпеки та біоетичних норм.

Розділ 3 «Клініко-параклінічна характеристика перебігу СПК у дітей з різними клінічними варіантами розладу» описує результати власних досліджень. Зокрема, у ньому наведено клінічну характеристику обстежених пацієнтів. Авторкою рекомендується класифікувати розлад у відповідності до природи провокуючого чинника, який передував появі симптомів у дитини, що є інноваційним підходом. В цьому розділі описано клінічні особливості у пацієнтів із різними варіантами СПК. Окреме місце займає вивчення рівня фекального кальпротектину як неінвазивного маркера субклінічних запальних змін в кишківнику. Також авторкою наведено оцінку ефективності пробіотика, який містить *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, що базується на дослідженні

динаміки клінічних проявів та концентрації кальпротектину в калі у дітей з СПК.

Розділ 4 «Роль окремих біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів у виникненні СПК у дітей» побудований із 4 підрозділів. Перший підрозділ присвячений вивченню відмінностей у розподілі генотипів поліморфного локусу Val158Met гена *COMT* у дітей основної та контрольної груп. Зазначено, що гетерозиготний генотип Val/Met є протективним щодо виникнення СПК. На противагу, носії гомозиготного генотипу Met/Met розглядаються авторкою як група ризику щодо формування розладу. У другому підрозділі йде мова про особливості часових та спектральних параметрів варіабельності ритму серця у дітей з СПК. Слід зазначити, що дисертанткою також проводилось вивчення вікових аспектів варіабельності ритму серця у пацієнтів. Зокрема, спочатку наводяться дані щодо підлітків з СПК, у яких відзначено більш зрілі адаптаційні реакції, що зумовило необхідність вивчення параметрів варіабельності ритму серця не лише у стані спокою, але й при проведенні ортостатичного навантаження. Що стосується дітей 6-12 років, то у них було відзначено достовірні відмінності параметрів варіабельності ритму серця при порівнянні із групою контролю у стані спокою. Авторкою також проведено аналіз параметрів варіабельності ритму серця в залежності від клінічного варіанту та провокуючого фактора у виникненні СПК, що продемонстрував суттєві відмінності та підтвердив гетерогенність розладу. У третьому підрозділі описано особливості психоемоційного стану дітей з СПК, а саме підвищений рівень особистісної тривожності та схильності до соматизації. Також дисертанткою доведено, що включення психотерапії в комплексне лікування СПК виявилось більш ефективним, аніж виключно фармакологічні засоби, що підтверджується не лише динамікою клінічних проявів, але й достовірним зниженням рівня тривожності, покращенням стосунків у сім'ї та соціальних контактів, а також вищою загальною ефективністю лікування. У останньому підрозділі наведено дані щодо психосоціальних факторів ризику та протекції, які впливають на функціонування осі «кишківник – ЦНС» у дітей.

Здобувачкою систематизовано вивчені чинники ризику та розподілено їх на 3 підгрупи: особливості перинатального періоду, психосоматичні розлади немовлят і дітей раннього віку та мікросоціальні (сімейні) фактори. Що важливо, у даному розділі також описано психосоціальні протективні чинники, що має особливе значення для удосконалення ефективності надання медичної допомоги дітям з СПК.

Розділ 5 «Взаємозв'язок різнорівневих факторів ризику та протекції у виникненні СПК у дітей» включає 2 підрозділи. У першому з них йде мова про вплив поліморфізму val158met гена *COMT* на клінічні та параклінічні особливості пацієнтів з СПК. Зазначено вищий рівень больового синдрому та особистісної тривожності у носіїв генотипу Met/Met, що асоціюється із зниженням ферментативної активності *COMT* та, як наслідок, недостатньою елімінацією катехоламінів з організму. У другому підрозділі дисертанткою описано взаємозв'язки психоемоційних та психосоціальних факторів та їх вплив на перебіг розладу. Зокрема, у пацієнтів з СПК виявлено пряму взаємозалежність між кількістю перенесених психосоматичних розладів немовлят і рівнем особистісної тривожності та соматизації у майбутньому. Окрім того, зазначено, що несприятливі мікросоціальні чинники є факторами ризику щодо формування підвищеної тривожності та схильності до соматизації у дітей.

У **розділі 6** представлено прогностичну модель, яка дозволяє з високою достовірністю (точність - 92,3%, специфічність – 94,0%, чутливість – 90,7%) вирахувати індивідуальний ризик виникнення СПК у конкретної дитини з врахуванням біологічних, психоемоційних і психосоціальних факторів ризику та протекції.

Розділ «Аналіз та обговорення отриманих результатів» містить детальне порівняння власних результатів дисертантки із даними літературних джерел. З аналізу результатів випливають чіткі й зрозумілі заключення та висновки.

Висновки та практичні рекомендації є чіткими, відповідають поставленій меті та завданням, мають теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я та вдосконалення надання медичної допомоги дітям.

Зауваження та побажання до дисертаційної роботи.

Цікаво було б отримати відповіді дисертантки на наступні запитання:

1. Чому для молекулярно-генетичного дослідження було обрано саме функціональний поліморфізм val158met гена Катехол-О-метилтрансферази?
2. При аналізі літературних даних Вами наведено 2 основні теорії формування СПК, які принципово відрізняються між собою локалізацією первинного ураження. Підсумовуючи результати дисертаційної роботи, на Вашу думку, яка із цих теорій більшою мірою відповідає отриманим Вами результатам?
3. Базуючись на результатах Вашої роботи, які саме практичні рекомендації можна впровадити на первинній ланці надання медичної допомоги дітям з СПК?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Семен Марти Олегівни «Біопсихосоціальна модель формування синдрому подразненого кишечника у дітей», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто та має значну наукову новизну і практичне значення.

У своїй дисертаційній роботі здобувачка описала вирішення актуального завдання сучасної педіатричної науки, а саме удосконалення надання медичної допомоги дітям з СПК із позицій біопсихосоціальної моделі медицини, яка передбачає особливий акцент на виявлення індивідуальних біологічних, психоемоційних та психосоціальних факторів ризику та протекції.

Результати дисертаційного дослідження представлені в достатній кількості наукових публікацій, що повною мірою розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Семен Марти Олегівни «Біопсихосоціальна модель формування синдрому подразненого кишечника у дітей» за актуальністю вибраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини 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, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Дисертантка Семен М. О. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент

**Завідувач кафедри педіатрії з
дитячими інфекційними хворобами
медичного факультету**

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

МОН України

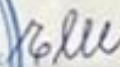
доктор медичних наук, професор



Олеся ГОРЛЕНКО

Підпис зав. кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами
медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»,
д.мед.н., професора **Олеси ГОРЛЕНКО** завіряю:

**Вчений секретар
ДВНЗ «УжНУ»:**



Олена МЕЛЬНИК