

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

здобувача наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

228 Педіатрія

Молдована Павла Михайловича

*«Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування
хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей»*

Актуальність. Подана на рецензію дисертаційна робота присвячена одній із найактуальніших проблем дитячої гастроентерології – підвищенню ефективності лікування виразкової хвороби в дітей. Актуальність обраної теми визначається також значною поширеністю виразкової хвороби у дітей, особливостями клінічного перебігу, високим ризиком ранньої маніфестації та інвалідизації.

Існує безліч теорій розвитку захворювання, проте патогенез виразкової хвороби є складним, більшість його аспектів залишаються не з'ясованими. На сьогодні причини високої поширеності виразкової хвороби вивчені недостатньо, наукові дані про нові ланки патогенезу виразки дванадцятипалої кишки в дітей поодинокі та потребують узагальнення. Це і продиктувало необхідність активації наукових досліджень щодо визначення місця і ролі таких біологічно активних речовин як активні метаболіти вітаміну Д та антимікробні пептиди.

Мета і задачі чітко сформульовані і дозволяють охопити рішення всієї проблеми - від причин і структури патології до проведення прогностичних і лікувальних заходів. Автор поставив мету підвищити ефективність лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей шляхом встановлення патогенетичної ролі антимікробних пептидів (дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37) та вітаміну Д.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри

педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету і є фрагментом наукової теми «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (номер державної реєстрації 0116U002937, термін виконання 02.2016-11.2020 рр.).

Автором виконаний фрагмент роботи «Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей».

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у роботі. Дисертаційна робота Молдована П.М. базується на сучасних інформативних методах дослідження, а саме клінічних (оцінка стану здоров'я дітей), ендоскопічних (верифікація виразки та проведення щипкової біопсії слизової оболонки, проведення швидкого уреазного тесту на *Helicobacter pylori*), функціональних (рН-метрія), імуноферментного аналізу (визначення рівня активного метаболіту вітаміну Д3, антимікробних пептидів у плазмі крові дітей та наявність антигену CagA *Helicobacter pylori*), мікробіологічний (дослідження мікробіоценозу порожнини товстої кишки) та високо достовірних статистичних методів за допомогою програм «Microsoft Office Excel» та «STATISTICA 10». Всі результати досліджень оцінювалися шляхом обчислення вірогідності відмінностей за критерієм Ст'юдента, методом кутового перетворення Фішера та кореляційних зв'язків за Пірсоном та Спірменом. Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію *Fisher* (ϕ). Міжгруповий аналіз якісних ознак проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

З метою виконання запланованого дослідження обстежено 205 дітей віком від 7 до 18 років. Із них 83 дітей становили групу порівняння та 122 дитини (хворі на виразку дванадцятипалої кишки) становили основну групу.

Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць: 9 статей, із

них 5 у фахових виданнях, 4 – у виданнях, які індексуються у наукометричній базі даних Скопус, 10 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Наукова новизна роботи полягає у комплексному дослідженні показників 25-гідроксіхолекальциферолу, кателіцидину LL-37 та дефензинів альфа 1-3 у дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки та визначено їх патогенетичну роль у розвитку патології. За результатами дослідження вперше запропоновано використання даних показників для покращення діагностики та прогнозування перебігу виразкової хвороби в дітей, а також вперше запропонована нова комплексна схема лікування *H. pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей із урахуванням змін показників біологічно активних речовин та дисбіозу порожнини товстого кишечника.

Одержані результати проведених досліджень значно розширюють знання щодо патогенезу виразки ДПК, взаємозв'язків її основних клінічних симптомів та показників 25-гідроксіхолекальциферолу, кателіцидину LL-37 та дефензинів альфа 1-3.

Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження результатів дослідження. Дисертаційна робота має велике практичне значення. Автором розроблена схема модифікованої терапії *H. pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей із врахуванням вмісту активного метаболіту вітаміну Д та мікробіоценозу кишечника, апробована на базі гастроентерологічних відділень і оцінено її ефективність із використанням сучасних епідеміологічних методів оцінки (показник відносного ризику небажаної події та кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання позитивного результату).

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а запропоноване

диференційоване призначення модифіковане лікування має високу клінічну ефективність.

Обсяг і структура дисертації. Наукова робота має традиційну структуру складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, розділу, присвяченому висвітленню результатів власних досліджень, аналізу та узагальнень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Анотація роботи представлена українською та англійською мовами та містить стислу інформацію щодо отриманих результатів дослідження.

У трьох розділах представлені власні дослідження, які вказують на підвищення загальної захворюваності органів травлення в дітей. З кожним роком частка дітей із виразковою хворобою молодшого шкільного віку поступово зростає, спостерігається переважання хворих на виразку дванадцятипалої кишки в хлопчиків, а локалізація виразки в дванадцятипалій кишці є домінуючою. Найчастіше уражалась цибулина ДПК (55,7%), у 28,6% випадків ураження локалізувалось постбульбарно, у 12,3% випадків реєструвалася змішана локалізація та у 4,9% - «поцілункові виразки», майже з однаковою частотою траплялися II та III ступінь активності запалення (44,5 % та 33,7 % осіб), частіше діагностовано виразкові дефекти малого розміру з переважанням порушення моторної функції шлунка у вигляді дуодено-гастрального рефлюксу та кислототвірної функції у напрямку гіперацидності (72,9%).

У 98 (73,7%) пацієнтів, хворих на виразку ДПК, виявлено позитивний тест на інфекцію *H. pylori* з високим числом токсигенних CagA+ штамів *H. pylori* (69 осіб, 70,4%). У 26,5% дітей, хворих *H. pylori*-асоційовану ВДПК, постерігався дисбіоз I-го ступеня тяжкості, у 52% пацієнтів - II-го ступеня та у 21,4% - III-й ступінь дисбіозу.

Дисертантом визначено, що у пацієнтів із позитивним тестом на *H. pylori* рівень активного метаболіту вітаміну Д був у 1,4 рази нижчий, при

цьому найнижчі показниками, як у хлопчиків, так і у дівчаток, зафіксовано у CagA-серопозитивних дітей. Серед дітей із токсигенним CagA штамом у 3,8 рази частіше траплявся дефіцитний стан за вітаміном Д.

Автор роботи акцентує увагу на вірогідно вищі рівні дефензинів 1-3 та кателіцидину LL37 у плазмі крові дітей із *H. pylori*-позитивною виразкою ДПК порівняно з хворими, у яких відсутня інфекція *H. pylori*. Ця різниця посилюється залежно від ступеня засівання *H. pylori* слизової оболонки та токсигенного штаму *H. pylori*.

За результатами дослідження встановлено, що у переважної більшості дітей другої та третьої лікувальних груп після проведеного модифікованого лікування з використанням препарату вітаміну Д та синбіотика відбувалось скорочення терміну суб'єктивних і об'єктивних проявів виразки ДПК у порівнянні із результатами дітей, які отримували стандартну терапію.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження викладений в порівняльно-аналітичній формі, підсумовує результати власних досліджень із обговоренням та порівнянням з даними наукової літератури.

Обсяг досліджень дисертаційної роботи є достатнім, а методи дослідження – сучасними та адекватними поставленим завданням роботи. Висновки виходять логічно з результатів дослідження, об'єктивно відтворюють зміст роботи.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не має. Однак, є окремі не принципові зауваження:

1. Помилки (технічні та граматичні), які необхідно виправити.
2. Звернути увагу на порядок нумерації таблиць в межах одного розділу.
3. Необхідно вказати склад стандартної терапії, яка застосовувалася для лікування.
4. Навести у розділі 2 (матеріал та методи дослідження) критерії не входження в дослідження.

У процесі рецензування виникли декілька запитань, на які хотілося би почути відповіді дисертанта:

1. Яка частота виявлення *H.pylori* у вашому дослідженні? Чи вирізняється вона від показників в Україні та в цілому в європейських країнах?
2. На сьогодні існує проблема антибіотикорезистентності. Чи проводиться в Україні моніторинг щодо чутливості *H.pylori* до антибактеріальних препаратів?
3. Як часто трапляються випадки ускладненого перебігу виразки ДПК в дітей? Чи були вони залучені в дослідження?
4. Чи часто діагностувалися виразки шлунку в дітей, яка їх локалізація?

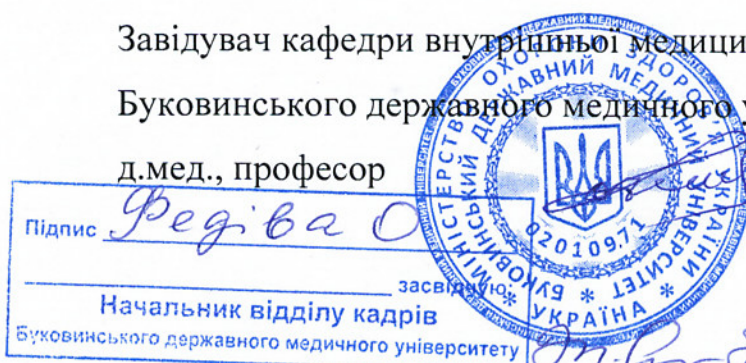
Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

За актуальністю теми, науковим та методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням і повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Молдована Павла Михайловича «Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей» відповідає «Вимогам до рівня кваліфікаційної наукової роботи» Порядку присудження доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінетом Міністрів України №44 від 12.01.2022 року щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

Рецензент:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед., професор

Олександр ФЕДІВ



М.В. Степанів