

ВІДЗИВ

*офіційного опонента 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. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в сучасній гастроентерології, відбувається неухильне поширення захворювань органів травлення, особливо серед дітей. Хронічна хелікобактер-асоційована патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей характеризуються значною поширеністю, частим розвитком серйозних ускладнень та необхідністю великих фінансових асигнувань для реалізації лікувальних програм. Інфекція *H.pylori* дуже поширена в усьому світі, займає достатньо потужні позиції в будь-яких популяціях. Серед особливостей сучасного перебігу виразкової хвороби в дітей найбільш значимі — це значне помолодшання патології (нерідко вона маніфестує у 7–9-річному віці), збільшення кількості рецидивів, тривале збереження гостроти запально-деструктивних процесів. Однак розвиток *H. pylori*-залежного запального процесу можливий лише за певних умов: високої вірулентності бактерії, з одного боку, та зниження захисних сил організму дитини, з іншого.

Впродовж останніх десятиріч постійно змінюється точка зору щодо патогенетичних ланок виразкоутворення, вони постійно доповнюються новими складовими. Дана дисертаційна робота також присвячена дослідженню впливу на розвиток та перебіг захворювання таких біологічно активних речовин як активні метаболіти вітаміну Д та антимікробні пептиди, які нещодавно були ідентифіковані як ключові елементи вродженого

антимікробного захисті та які також беруть участь у модуляції імунної відповіді.

Патогенетична неоднорідність виразкової хвороби у дитячому віці визначає необхідність диференційованого підходу до лікування з обов'язковим урахуванням інфекційного фактора. При виявленні *H. pylori*, відповідно до міжнародних консенсусів та настанов, необхідно проводити ерадикаційну терапію. Проте проведення якісної ерадикаційної терапії – це лише початковий етап лікування дітей із *H.pylori*-асоційованою виразкою. Для отримання стійкої ремісії необхідно комплексне патогенетичне лікування. У зв'язку з вищевикладеними фактами автор поставив за мету оптимізувати лікування *H.pylori*-асоційованої виразки в дітей шляхом впливу медикаментозних середників на різні патогенетичні ланки захворювання.

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».

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у роботі. У дисертації використані сучасні клінічно-лабораторні та інструментальні методи дослідження, які є високоінформативними. Оцінка отриманих результатів дослідження проводилася із застосуванням параметричних та непараметричних статистичних методів. Обсяг дослідження достатній. Дисертантом сформовані групи дослідження, які включають основну групу та групу порівняння. Висновки та практичні рекомендації відтворюють отримані результати, базуються на достовірних даних проведеного дослідження та його аналізу.

Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях. Результати проведеного дослідження висвітлені у 19 працях, зокрема надруковано 5 наукових праць у фахових українських виданнях, 4 –

у виданнях, що індексуються у базі Scopus та 10 - у матеріалах науково-практичних конференцій різного рівня. Результати дослідження також достатньо презентовано на науково-практичних конференціях із міжнародною участю, в тому числі англійською мовою.

Наукова новизна наукової роботи. Вперше проведено дослідження концентрації біологічно активних речовин (дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL 37, активного метаболіту вітаміну Д) у плазмі крові дітей із *H.pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки, визначено їх роль у патогенетичній ланці виразкоутворення та на підставі отриманих даних запропоновано використовувати їх в якості прогностичних критеріїв тяжкості деструктивно-запальної патології й ефективності ерадикації бактерії *H.pylori*. Доведено, що для отримання стійкої ремісії необхідно комплексне патогенетичне лікування з урахуванням активності запалення слизової оболонки гастродуоденальної ділянки, рівня вітаміну Д в організмі дітей та дисбіотичних порушень у товстому кишечнику. Ефективність пропонованих підходів щодо покращення результатів ерадикаційної терапії виразкової хвороби доводиться дослідженням вмісту вітаміну Д, дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 та ендоскопічною ремісією, позитивною динамікою активності запалення, відновленням функціонального стану шлунка та кишкового мікробіоценозу.

Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження результатів дослідження. Дисертантом обґрунтовано необхідність системного підходу до вивчення патогенетичних механізмів ульцерогенезу з огляду на багатofакторність його розвитку. Підтверджено, що в переважній більшості виразка дванадцятипалої кишки в дітей асоціюється з інфекцією *H.pylori*, зокрема з токсигенним CagA штамом та перебігає на фоні зниженого вмісту вітаміну Д та підвищеної концентрації антимікробних пептидів у плазмі крові, що призводить до затяжного клінічного перебігу із зниженням репараційних процесів у слизовій оболонці та низької ефективності ерадикаційної терапії. У більшості дітей із *H.pylori*-

асоційованою виразкою реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антигелікобактерної терапії.

Запропоновані модифіковані терапевтичні схеми забезпечують більш стійкі результати лікування захворювання як в ранні, так і в пізні терміни спостереження дітей, сприяють більш швидкій клінічно-ендоскопічній динаміці, зниженню концентрації антимікробних пептидів та підвищенню активного метаболіту вітаміну Д у плазмі крові дітей, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан.

Прогностично-лікувальний алгоритм впроваджений в лікувально-профілактичні установи Чернівецької, Вінницької, Сумської, Запорізької, Тернопільської областей. Результати дослідження впроваджені також у навчальний процес у Буковинському державному медичному університеті та Медичному інституті Сумського державного університету.

Оцінка структури дисертації. Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій. Вступ структурований, написаний чітко, вказані мета, завдання, методи, предмет та об'єкт дослідження. Наведені дані щодо безпосередньої участі дисертанта при виконанні наукової роботи. Здобувачем особисто визначено напрямки наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн та обсяг роботи, обрано методи для досягнення мети дослідження.

Огляд літератури висвітлено у відповідності до мети і завдань дослідження, є достатнім, глибоким та змістовним. У цьому розділі автор обґрунтовує необхідність проведення запропонованих досліджень.

У розділі «Матеріал та методи дослідження» описаний дизайн дослідження, наведені критерії входження та не входження в дослідження, визначено морально-етичні принципи проведення дослідження, що підтверджується протоколами комісії з біоетики на етапі планування роботи та на завершенні дослідження. У розділ чітко описані всі методи дослідження та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділи власних досліджень (їх три) написані ґрунтовно, ілюстровані таблицями та діаграмами. Вказано, що частіше на *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки хворіють хлопчики віком 15-18 років. Деструктивно-запальний процес слизової оболонки гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту в дітей частіше пов'язаний із бактеріями *H.pylori*, а саме із токсигенними CagA штамами. Встановлено клінічні, ендоскопічні та функціональні особливості перебігу *H.pylori*-асоційованої виразки.

У більшості дітей із *H.pylori* асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антихелікобактерної терапії. Дисбіотичні порушення, головним чином, були зумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори.

Автором роботи визначено, що рівень вітаміну Д у плазмі крові хворих дітей вірогідно знижений, не залежить від віку та статі та має зворотній зв'язок із тривалістю, стадією, активністю запалення та тяжкістю хвороби. Концентрації антимікробних пептидів у плазмі крові дітей, хворих на *H.pylori* –асоційовану виразку, вірогідно вищі, щодо дітей групи порівняння та характеризуються прямими вірогідними зв'язками з тривалістю, стадією, активністю запалення та тяжкістю хвороби.

Застосування модифікованого лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки у дітей дозволило досягти успішної ерадикації *H.pylori* та тривалої стійкої клінічно-ендоскопічної ремісії захворювання. Ранніх рецидивів *H. pylori*-асоційованої виразки не було, а пізні траплялися тільки у 24,5 %, скорочувався термін перебування на стаціонарному лікуванні на 3,4 доби. Рекомендована ад'ювантна терапія підвищує ефективність ерадикації бактерії *H. pylori*.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження лаконічно викладено всі наукові результати, отримані дисертантом у своєму науковому дослідженні, та проведено порівняльний аналіз та зіставлення з даними літератури, аргументовано основні особливості проведеного дослідження. Висновки повністю відображають зміст роботи, а практичні рекомендації вміщують критерії прогнозування несприятливого перебігу виразки та ефективності ерадикації, а також керівництво до вибору індивідуальної оптимальної схеми лікування.

Список використаної літератури містить 283 джерела вітчизняних та англomовних авторів. Слід зауважити, що більшість із них англomовні автори, що засвідчує те, що робота пов'язана зі світовою наукою.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, тотожні до тих, що наведені у дисертаційній роботі.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не встановлено.

Зауваження та недоліки дисертації щодо її оформлення та змісту.

Приципових зауважень щодо дисертаційної роботи не має, а окремі описки та помилки не суттєві та не знижують загальної позитивної оцінки роботи. Однак є запитання, на які хотілося би отримати відповіді:

1. Які патогенетичні механізми впливу активних метаболітів вітаміну Д на ефективність ерадикаційної терапії?

2. Ваші дослідження встановили низькі показники вітаміну Д у плазмі крові дітей із Н.pylori-асоційованою виразкою. Чи була різниця в показниках вітаміну Д залежно від наявності токсигенних штамів бактерії?

3. Чому для Ваших досліджень ви обрали саме кателіцидин LL-37?

4. Як ви можете пояснити підвищені рівні альфа-дефензинів при високому ступені активності запалення в слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, науковим та методичним рівнем виконаних досліджень, робота Молдована Павла Михайловича «Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну проблему педіатрії – підвищення ефективності лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки у дітей. За змістом, обсягом проведених досліджень та їх результатами робота 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.

Опонент:

Завідувач кафедри педіатрії №2

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

професор ЗВО Вероніка ДУДНИК

