

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Няньковського Сергія Леонідовича на дисертаційну роботу Черней Надії Ярославівни на тему: «Обґрунтування корекції ендотеліальної дисфункції в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.025 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 1099 від 13.10.2021 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 - «Педіатрія»

Актуальність теми дослідження.

На сьогодні, виразкова хвороба розглядається не тільки як сукупність місцевих порушень, а як системне захворювання, у формуванні якого беруть участь спадкові, психосоматичні, нейровегетативні та інші чинники.

Необхідним залишається подальше вивчення механізмів розвитку запально-деструктивних процесів та факторів, що можуть мати вплив на перебіг виразкової хвороби, у зв'язку зі збільшенням кількості дітей, у яких виявляються множинні дефекти слизової оболонки ДПК, часті рецидивування та ускладнення.

Порушення функції ендотелію спричиняє реалізацію більшості ланок патогенезу різних захворювань, зокрема патології органів травлення. Не виключається роль порушення функціонального стану ендотелію у формуванні кислотозалежних захворювань, таких як виразкова хвороба. У кислому просвіті шлунка та тривалому кислотно-пептичному процесі травлення одним із суттєвих механізмів підтримки цілісності слизової є адекватний кровотік через слизову

оболонку, оскільки цей потік крові видаляє кислоту та забезпечує енергією для підтримки нормальної функції слизової.

Надзвичайно важливим залишається питання лікування виразкової хвороби, як однієї з найважчих патологій органів травлення, особливо в дитячому віці. Доведена багатофакторність етіопатогенезу виразкової хвороби, що вимагає не тільки індивідуального підходу до кожного хворого, але й визначає необхідність пошуку нових підходів до лікування. З цих позицій дисертаційна робота Черней Н.Я. є актуальною, а вибір теми дослідження є цілком логічним та обґрунтованим.

Метою роботи дисертантка обрала підвищити ефективність прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Н.Я. Черней є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету «Рання діагностика, лікування і профілактика поєднаної патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози у дітей» (№ держреєстрації 0116U002937).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у покращенні менеджменту захворювання на підставі аналізу результатів дослідження функціонального стану ендотелію за показниками ендотеліну-1, монооксиду нітрогену у слині, плазмі крові та біоптатах слизової оболонки в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, та встановленні їх еквівалентності, а також визначені ролі показників гемодинаміки (швидкості регіонарного кровотоку та діаметра черевного стовбура) в прогнозуванні перебігу патології.

Вперше встановлено взаємозв'язок клінічної картини, тривалості перебігу хвороби, кислотоутворюючої функції шлунка, наявності та ступеня засівання *Helicobacter pylori*, активності запалення, ендоскопічної стадії виразкової

хвороби зі змінами показників монооксиду нітрогену, ендотеліну-1 та регіональної гемодинаміки.

На підставі аналітичного співставлення клінічно-параклінічних особливостей перебігу виразкової хвороби в дітей з'ясовано, що в патогенезі захворювання одну із провідних ролей відіграють розлади ендотеліальної дисфункції. Розроблено діагностично-прогностичний алгоритм виразкової хвороби залежно від показників ендотеліальної дисфункції.

Запропоновано новий підхід до лікування виразкової хвороби в дітей із застосуванням донаторів монооксиду нітрогену та капіляротропних препаратів, для кращої регресії клінічно-ендоскопічних проявів захворювання.

Практичне значення отриманих результатів роботи. Вперше запропоновано визначення вмісту монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 у слині, як скринінгового методу оцінки функціонального стану ендотелію при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки.

Запропоновано включення донатора монооксиду нітрогену бетаргіну та капіляротропного препарату альтан у комплексне лікування виразкової хвороби, що патогенетично обгрунтовано, на основі отриманих даних дослідження.

Визначено, що для підвищення якості діагностики та лікування виразкової хвороби доцільно визначати рівень монооксиду нітрогену, ендотеліну-1 у плазмі крові та показники регіонарної гемодинаміки в якості прогностичних критеріїв тяжкості перебігу і рецидивування виразки, а також додаткових критеріїв для оцінки ефективності проведеного лікування.

Ступінь обгрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Черней Н.Я. виконана на сучасному рівні, базується на обстеженні 179 дітей. Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи. Дослідження проведені на високому рівні, їхня інформативність та вірогідність не викликають сумнівів. Безумовно, обсяг проведеного дослідження та застосування сучасних статистичних методів

обробки даних дозволили отримати обґрунтовані висновки. Факти, які б свідчили про неправдивість отриманих результатів дослідження, не виявлені. Практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, випливають з отриманих результатів досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова праця: 4 статті в фахових виданнях України; 3 статті в іноземних виданнях, із них 1 стаття, яка входить до науково-метричної бази Web of Science; 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 2 монографії (у співавторстві) та 3 патента на корисну модель. В опублікованих наукових роботах висвітлені основні результати власних досліджень, що завершуються висновками, які повністю відображають його результати.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

Комісією Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є., відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі за допомогою програмного забезпечення «Antiplagiarism» і встановлено, що унікальність текстових даних становить 97%. Результат експертизи дозволяє стверджувати про відсутність плагіату щодо інших публікацій та Інтернет-ресурсів.

Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.

Побудова дисертації є традиційною. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

У **вступі** чітко відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування вибраного напрямку

дослідження, сформульовані мета, завдання, предмет і методи дослідження, представлені дані наукової новизни та практичного значення одержаних результатів, впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації.

Розділ 1. Патогенетичні особливості та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей (огляд літератури) висвітлює основні наукові дані з проблеми, яка вивчається, та окреслює невирішені питання. Огляд подано академічно, без зайвої інформації. Проведений автором аналіз 264 наукових праць глибокий та цікавий. Дисертант демонструє обізнаність відносно сучасних аспектів обраної теми та розставляє чіткі акценти у дослідженні проблеми, визначає пріоритетні напрямки її вирішення.

У 2-му розділі «**Матеріал і методи дослідження**» наводиться загальна характеристика 179 обстежених дітей, віком 8-17 років, з яких 83 особи – діти, хворі на виразкову хворобу – основна група, 46 осіб – діти з ерозивними захворюваннями гастродуоденальної ділянки, які становили I групу порівняння та 50 практично здорових дітей – II група порівняння. У розділі подається порівняльний аналіз визначених груп спостереження.

Приваблює продуманий дизайн роботи, який дозволяє шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії підвищити ефективність прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби в дітей.

Перелік застосованих методик та план обстеження пацієнтів наведено у повному обсязі, що дозволяє відтворити запропонований дизайн. Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети.

У **розділі 3** проведений аналіз результатів поглибленого клініко-параклінічного обстеження дітей дозволив виявити окремі чинники впливу на виникнення та прогресування виразкової хвороби на основі визначення біологічного, соціального та генеалогічного анамнезів, клінічні та

морфофункціональні особливості перебігу захворювання в обстежених дітей. Отримані клінічно-параклінічні результати підтверджують доцільність запропонованого за дизайном розподілу клінічних груп, що наглядно висвітлюється у послідовно викладених матеріалах роботи.

Четвертий розділ детально висвітлює проведений порівняльний аналіз параклінічних показників, які відображають функціональний стан ендотелію у дітей клінічних груп порівняння. Встановлено еквівалентність показників монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 у слині, плазмі крові та біоптатах слизової оболонки. Визначено залежність змін рівня монооксиду нітрогену, ендотеліну-1, показників гемодинаміки (швидкості регіонарного кровотоку та діаметра черевного стовбура) від тривалості виразкової хвороби, розміру дефекту, кислотоутворюючої функції шлунка, наявності та ступеня засівання *Helicobacter pylori*, активності запалення. Результати даного розділу демонструють виразний практичний вектор роботи, визначають доцільність та напрямки менеджменту, орієнтованого на підвищення ефективності терапевтичних заходів. Пріоритетність науково-практичних даних, наведених у розділі, підтверджується патентом України.

П'ятий розділ присвячений прогностичним критеріям розвитку та перебігу виразкової хвороби в дітей та аналізу ефективності комплексної терапії. Визначено провідні прогностичні фактори, що впливають на розвиток виразкової хвороби в дітей, зумовлюють тяжкість перебігу захворювання або ризик розвитку рецидивів, що сприяє проведенню превентивної роботи практичним лікарем щодо попередження розвитку ускладнень захворювання та дозволяє спрогнозувати характер його перебігу в дітей із групи ризику.

Застосування бетаргіну та альтану в комплексному лікуванні дітей із ерозивно-деструктивними ураженнями шлунку та дванадцятипалої кишки пришвидшує регресування основних симптомів захворювання, позитивно впливає на динаміку показників ендотеліальної дисфункції, сприяє досягненню

більш стійкої ремісії, скорочує термін перебування на стаціонарному лікуванні та знижує частоту виникнення рецидивів.

Розділ «Аналіз та узагальнення» написаний стисло, лаконічно із зіставленням отриманих результатів дослідження та даних наукової літератури останніх років.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із суті проведених досліджень, вірогідні та обґрунтовані.

Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми та включає 264 джерела, домінують англomовні.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватним поставленим завданням;
- використанням системного підходу до обстеження і лікування пацієнтів;
- вірогідністю отриманих кількісних даних, які математично опрацьовані із застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів, методично і науково правильно інтерпретовані.

Зауваження, побажання, запитання.

Суттєвих зауважень до змісту, структури та оформлення дисертації не маю.

У порядку дискусії хотілося би почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи доцільно проводити визначення особливостей генотипів *H. pylori* та чутливості до антибактеріальних препаратів перед прийняттям рішення щодо ерадикації цього збудника?

2. Які препарати слід відносити до справжніх цитопротекторів і чи застосовуються вони в педіатричній практиці?
3. Чи існує якась інформація щодо наявності *H. Pylori* у інших членів родини, з якими проживає інфікована дитина?
4. При неефективності ерадикації *H.pylori* у дітей II та III групи, чи проводилась їм повторна ерадикація Нр, якщо ні, то чи вдалося досягти клінічної ремісії без застосування повторного курсу ерадикаційної терапії.
5. Чому саме препарати бетаргін та альтан були вибрані Вами в якості додаткової терапії гастродуоденальних захворювань у дітей?
6. Наскільки широко можуть бути впроваджені результати і рекомендації Вашого дослідження, щодо доцільності визначення рівню монооксиду нітрогену та ендотеліну-1 в біологічних субстратах у широку клінічну практику педіатрів, сімейних лікарів та дитячих гастроентерологів в Україні?
7. Чи є можливість і доцільність, у подальшому, розробити, на підставі отриманих даних, математичну прогностичну модель, для оцінки ризику розвитку гастродуоденальної патології у дітей.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Черней Надії Ярославівни на тему: «Обґрунтування корекції ендотеліальної дисфункції в дітей, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки», науковий керівник доктор медичних наук, професор Сорокман Т.В., є завершеною самостійною науково-дослідною працею, яка вирішила актуальну задачу сучасної дитячої гастроентерології – підвищення ефективності прогнозування перебігу та лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей шляхом оптимізації діагностики та розробки патогенетичної комплексної терапії. Дисертація Черней Надії Ярославівни за

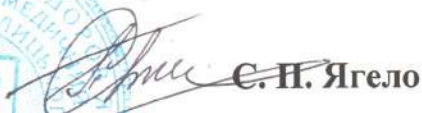
актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень, рівнем методичного вирішення поставлених завдань та відсутністю порушень академічної доброчесності робота відповідає вимогам пунктів 10, 11 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019, а також п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами та доповненнями, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2015 р., №567 від 27.07.2016, №943 від 20.11.2019, та №607 від 15.07.2020), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

**Завідувач кафедри педіатрії №1
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор**



С.Л. Няньковський

**Підпис професора Няньковського С.Л.
засвідчую Вчений секретар ЛНМУ
імені Данила Галицького**



С. Н. Ягело