

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

здобувача наукового ступеня доктора філософії з

а спеціальністю 228 Педіатрія

Молдована Павла Михайловича

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

Актуальність дослідження

Попри досягнуті успіхи в вивченні етіології та патогенезу виразкової хвороби, а також у розробці основних принципів діагностики та лікування, дана патологія продовжує викликати зацікавленість як з наукової, так і з практичної точки зору. Переважна частка науковців пов'язують розвиток виразки ДПК з інфекцією *H. pylori*. Інфікування *H. pylori* серед дітей становить від 29 % у віці до 10 років та 56-72% у дітей старшого віку та підлітків. Ризик розвитку виразки ДПК у інфікованих *H.pylori* впродовж життя варіює від 3% до 25%.

За останні 15-20 років значно розширилися уявлення щодо характеру патологічних процесів, які розвиваються в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. Найбільш перспективними розробками в цьому напрямку є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів, зокрема дефензінів альфа 1-3 та кателіцидину LL37, які служать первинною мірою захисту від патогенів та задіяні в системі вродженого імунітету. Антимікробні пептиди мають не тільки власне протимікробний ефект, але й самі по собі є багатофункціональними факторами імунного захисту.

Відомо, що в системі вродженого імунітету задіяні активні метаболіти вітаміну Д. Дефіцит вітаміну Д в організмі вважається провісником розвитку багатьох хронічних захворювань, а численні дослідження демонструють зв'язок між низьким рівнем вітаміну Д і підвищеною сприйнятливостю до

різних інфекцій. Вважається, що дефіцит вітаміну Д знижує ефективність ерадикації інфекції *H. pylori* в інфікованих пацієнтів. У зв'язку з цим виникає необхідність докладніше вивчити патогенез виразки ДПК і те, які фактори природного захисту організму сприяють запобіганню розвитку патології.

Багатофакторність етіопатогенезу виразкової хвороби, який визначає можливий розвиток та має вплив на рецидивування виразки, вказує на необхідність у пошуку нових альтернативних підходів до лікування цієї патології. Отже, враховуючи вищезазначене, актуальність, важливість даного дослідження і доцільність його проведення дисертантом є безсумнівними.

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.).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у роботі

Дисертаційна робота Молдована Павла Михайловича базується на високоінформативних методах дослідження, достатньому обсязі обстежених дітей, які відібрані методом систематичної випадкової вибірки пропорційно до чисельності дітей віком від 7 до 18 років (всього 205 дітей), застосуванні сучасних методів статистики із використанням методів епідеміологічної статистики. Лабораторні дослідження виконані у сертифікованих лабораторіях.

Відповідно до результатів дослідження та з метою проведення оцінки ефективності різних підходів до лікування на основі результатів вивчення

перебігу патології в різних групах спостереження, виділено три лікувальні групи дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою ДПК.

Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях

За результатами роботи опубліковано 19 наукових праць: 5 статей у фахових виданнях України та 4 – у виданнях, які індексуються у міжнародних базах Scopus, 10 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародної участю. Всі результати дослідження оприлюднені в опублікованих працях та в доповідях на науково-практичних конференціях.

Наукова новизна дисертаційної роботи

У даній дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження рівнів антимікробних пептидів та вітаміну Д у дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки та визначені шляхи оптимізації прогнозування перебігу та розробки патогенетичної комплексної терапії. Доповнено наукові дані щодо комплексу клініко-параклінічної характеристики виразкової хвороби в дітей. Вперше встановлено, що одним із механізмів включення *H. pylori* до патогенетичного ланцюжка виразкоутворення може служити низький рівень активного метаболіту вітаміну Д. Доведено, що при загостренні дуоденальної виразки у *H. pylori*-асоційованих хворих активується секреція антимікробних пептидів, про що свідчить статистично достовірне підвищення їх рівня у плазмі крові та підтверджується наявністю чіткої кореляційної залежності між збільшенням вмісту кателіцидину LL 37 і дефензинів альфа 1-3 та ступенем активності запального процесу в слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки.

Доповнено наукові дані щодо особливостей змін мікробіоценозу кишечника у дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки (суттєве зменшення кількості біфідо- і лактобактерій та кишечних паличок, збільшенням бактерій роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*,

гемолітичних ентерококів та грибків роду *Candida*) та при застосуванні антихелікобактерної терапії, а також вперше здійснено клінічну оцінку ефективності застосування нового синбіотичного препарату, що дозволяє коригувати порушення мікробіоценозу кишечника та мобілізувати нормальну кишкову мікрофлору.

Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні доцільності визначення вмісту біологічно активних речовин (25(OH)D, дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37) як предикторів тяжкого рецидивувального перебігу, маркерів активності запалення слизової оболонки в дітей із *H. pylori*-асоційованою виразкою ДПК та рівень 25(OH)D як додатковий прогностичний критерій успішної ерадикації.

Оцінка структури дисертації

Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Анотації роботи (українською та англійською мовами) оформлені згідно вимог, містять основні положення дисертаційної роботи. Вступ структурований, чітко визначена мета, завдання дослідження, предмет та об'єкт дослідження, а також новизну та практичне значення роботи.

Огляд літератури (розділ 1) висвітлений у відповідності до мети і завдань дослідження, є достатнім, глибоким та змістовним. Детально викладені сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби та обґрунтовано необхідність подальшого вивчення таких складових як забезпеченість вітаміном Д та стан ендогенного антимікробного захисту.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження» визначені групи дітей, описана їх клінічна характеристика, наведені методи дослідження та статистичної обробки, які забезпечують вірогідну оцінку результатів дослідження.

Три розділи власних досліджень написані ґрунтовно, ілюстровані таблицями та діаграмами.

Розділ 3 присвячений вивченню поширеності виразки ДПК в дітей, частоти виявлення інфекції *H. pylori*, виокремлені клінічні особливості перебігу виразки ДПК залежно від наявності *H. pylori*, токсигенних штамів цієї бактерії. Зроблено висновок, що деструктивно-запальний процес слизової оболонки гастродуоденальної ділянки шлунково-кишкового тракту в дітей частіше пов'язаний із бактеріями *H. pylori*, а саме із токсигенними CagA штамми, більш високим ареалом та ступенем засівання гелікобактером. Розділ добре ілюстрований. Матеріал даного розділу повністю висвітлений в наукових публікаціях.

У розділі 4 «Стан мікробіоценозу кишечника, вміст активного метаболіту вітаміну Д та антимікробних пептидів у сироватці крові дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки» автором дослідження встановлено, що у більшості дітей із *H. pylori* асоційованою ВДПК 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.

Рівень вітаміну Д у плазмі крові дітей, хворих на ВДПК, зокрема асоційовану із *H. pylori*, вірогідно знижений, а концентрації дефензинів 1-3 та кателіцидину LL37 вірогідно підвищені у плазмі крові щодо дітей групи порівняння ($p < 0,05$), не залежить від віку та статі.

Цифровий матеріал представлений в таблицях та графічно відтворений у рисунках, що покращує сприйняття матеріалів наукового дослідження, а також повністю висвітлений у опублікованих дисертантом наукових працях.

Важливим є висновок, який зробив дисертант на основі отриманих результатів дослідження у розділі 4, щодо необхідності модифікації та доповнення антихелікобактерної терапії. Дисертантом запропоновано модифіковані схеми лікування, які апробовані в клінічній практиці. Результатам оптимізації лікування *H.pylori* асоційованої ВДПК присвячений 5 розділ дисертаційного дослідження «Аналіз ефективності комплексної терапії *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей». Звертає увагу надзвичайно ретельний аналіз ефективності лікування та висновок автора про необхідність застосування в терапевтичній схемі препарату вітаміну Д та синбіотика. Вказано, що 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 (ДФА1-3 та КЛ LL37) та підвищенню активного метаболіту вітаміну Д (25(ОН)D) у плазмі крові дітей, що створює умови для одужання та переходу патологічного процесу в неактивний стан. Побічних ефектів від на фоні запропонованої терапії нами не виявлено.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження, лаконічно викладено результати дослідження, проведено порівняльний аналіз основних результатів роботи та зіставлення з даними літератури, аргументовано основні особливості проведеного дослідження.

Усі розділи власного дослідження викладені в логічній послідовності

Висновки зроблені на основі фактичного матеріалу, повністю відображають зміст роботи та свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації впроваджені в практику роботи закладів охорони здоров'я.

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. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

Результати отриманих в ході виконання та аналізу даних дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр педіатричного профілю Буковинського державного медичного університету.

Дисертаційна робота є добротною в науковому та практичному аспекті.

Є окремі зауваження:

1. Алгоритм, запропонований дисертантом, доцільно перенести в додаток.
2. Зменшити об'єм розділу 1 (Огляд літератури).
3. Вказати де впроваджені результати дослідження.
4. В кінці кожного розділу варто навести джерела літератури, в яких опубліковані результати дослідження дисертанта.
5. Бажано в таблицях вказувати кількість обстежених або пролікованих дітей.

Визначені зауваження не є принциповими та не впливають на позитивну оцінку роботи.

Запитання.

1. Чи спостерігали ви кореляцію між моторними порушеннями з боку шлунка та ДПК та наявністю інфекції *H. pylori*?
2. Чому в модифікованій схемі лікування ви обрали саме синбіотик із визначеним складом? У чому його перевага, як діти переносили лікування?
3. За якими критеріями та в які строки ви проводили оцінку ефективності ерадикації *H. pylori*?

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

робота Молдована Павла Михайловича «Клінічно-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хелікобактер-асоційованої виразки дванадцятипалої кишки в дітей» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, присвяченим одному з найбільш актуальних питань сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології. 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.

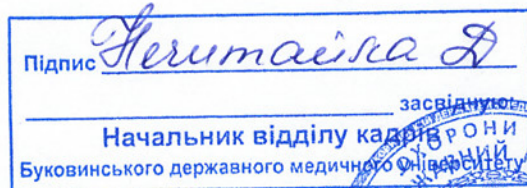
Рецензент:

Професор кафедри педіатрії та медичної генетики

Буковинського державного медичного університету,

д.мед., доцент

Дмитро НЕЧИТАЙЛО



Нечитайло Дмитро