

**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 дванадцятитипової кишki в дітей»**

**Актуальність.** Виразка дванадцятитипової кишki є найбільш серйозною патологією гастродуоденальної зони у дітей, що поєднує в собі як правило, найвищий прояв хронічного запального процесу з деструкцією слизової оболонки дванадцятитипової кишki. Особливістю виразки у дітей є те, що це хронічне, рецидивне захворювання, якому властиво прогресувати та залучати надалі до патологічного процесу не лише 12-палу кишку, а й інші органи травлення та організм загалом. Якщо своєчасно не провести адекватне комплексне лікування, то це захворювання призводить до ускладнень, які можуть загрожувати навіть життю хворої дитини. У дітей колонізація слизової оболонки шлунка *H.pylori* є провідним етіологічним фактором розвитку виразки дванадцятитипової кишki. Більшість сучасних досліджень та оглядів присвячено саме інфекційному фактору в становленні та перебігу патології. Інфекцію *H.pylori* розглядають як один із важливих, але діючих переважно локально факторів патогенезу виразки дванадцятитипової кишki, і як індикатор ризику її рецидиву. Тому не слабшає також інтерес дослідників до вивчення патогенетичних зрушень у різних системах та органах при даній патології, оскільки враховуючи багатофакторність виразкової хвороби, що підтверджується численними науковими дослідженнями, нині важко уявити розвиток цієї патології серед дітей, ґрунтуючись на якомусь одному ультсерогенному факторі. Відомо, що у розвитку виразкової хвороби істотна

роль належить змінам функціональної активності імунної системи. Нещодавно були ідентифіковані, як ключові елементи вродженого захисту організму від інфекції, ендогенні антимікробні пептиди, які відіграють вирішальну роль у вродженному імунітеті проти широкого спектру мікроорганізмів. На сьогодні стали відомі імунорегуляторні ефекти вітаміну Д. Також є окремі дослідження, які вказують що хелікобактеріоз супроводжується порушенням імуноактивності, антимікробної резистентності, метаболічними відхиленнями, дисбіотичними змінами в складі мікрофлори. Перелічені вище аспекти патогенезу виразки дванадцятипалої кишки у дитячому віці диктують необхідність індивідуального комплексного лікування, що включає вплив на фактори агресії з метою їх зменшення чи елімінації. Однак такі дослідження в науковій літературі представлені в незначній кількості, що і стало темою та предметом даного дисертаційного дослідження.

### **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».

### **Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у роботі.**

Дослідження проведені на високому рівні, їхня вірогідність та інформативність не викликають сумнівів. Сучасні та інформативні методи, які були використані у дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи. Лабораторні дослідження виконані у сертифікованих лабораторіях. Безумовно, обсяг проведеного дослідження (обстежено 205 дітей віком 7-18 років), а також застосування сучасних статистичних методів оцінки результатів дослідження дозволили отримати обґрунтовані висновки. Факти, які б свідчили про неправдивість отриманих

результатів дослідження, не виявлені. Здобувачем особисто визначено напрямок наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн та обсяг роботи, обрано методи для досягнення мети дослідження.

**Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях.**

Результати проведеного дослідження широко апробовані та представлені в науковій літературі, зокрема надруковано 19 наукових праць, із них у фахових українських виданнях (5) та виданнях, що індексуються у базі Scopus (4), а також у матеріалах науково-практичних конференцій різного рівня (10).

**Наукова новизна наукової роботи.**

Дисертантом вперше обґрунтована необхідність дослідження концентрації антимікробних пептидів кателіцидину LL 37 і дефензинів альфа 1-3 при *H.pylori*-асоційованій виразці дванадцятитипалої кишki в дітей як додаткових критеріїв тяжкості перебігу патології та активності запалення слизової оболонки. Доведено, що низький рівень активного метаболіту вітаміну Д є прогностично несприятливим критерієм успішності ерадикації *H.pylori*. Встановлено, що у дітей, хворих на *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятитипалої кишki, рівні активного метаболіту вітаміну Д вірогідно нижчі, а рівні дефензинів альфа 1-3 та кателіцидину LL37 вірогідно вищі щодо дітей групи порівняння. Вираженість виявлених змін зменшується після ерадикації *H.pylori*, однак показники не досягають рівня відповідних значень у здорових дітей.

Автором наукового дослідження доповнено дані щодо порушень мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих *H.pylori*-асоційовану виразку дванадцятитипалої кишki та виділено основні напрямки цих порушень і запропоновано включення до схеми терапії сучасного синбіотика.

**Теоретичне та практичне значення роботи й впровадження результатів дослідження.**

Дисертантом обґрунтовано та розроблено прогностично-лікувальний алгоритм для використання в практичній охороні здоров'я. Для підвищення ефективності прогнозування перебігу *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишki в дітей поряд із використанням стандартних клінічних і лабораторно-інструментальних методів обстеження запропоновано визначати рівень активного метаболіту вітаміну Д (як несприятливий прогностичний критерій неуспішної ерадикації), дефензинів альфа 1-3, кателіцидину LL37 у плазмі крові (як прогностичні критерії тяжкого та рецидувального перебігу), досліджувати мікробіоценоз порожнини товстої кишki. Оптимізовано схеми лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцятипалої кишki в дітей із включенням препарату вітаміну Д та синбіотика з розрахунком епідеміологічних показників ефективності терапії.

Результати дослідження широко впроваджені в лікувально-профілактичні установи 5-и областей України та у навчальний процес кафедр педіатричного профілю, про що свідчать акти впроваджень наукових досліджень.

### **Оцінка структури дисертації.**

Анотації оформлено згідно з вимогами, вони містять стислу інформацію про основні положення дисертаційної роботи. Наукова робота має традиційну структуру та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, розділів, присвячених висвітленню результатів власних досліджень (їх 3), аналізу та узагальнення результатів дослідження, 6-висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та 1-го додатку.

Огляд літератури включає три підрозділи в яких детально проаналізовано сучасні дані щодо поширеності виразки дванадцятипалої кишki в дітей, нових ланок патогенезу та підходів до лікування. Також висвітлена проблема розвитку антибіотикорезистентності при лікування інфекції *H.pylori*.

У II розділі дисертаційної роботи представлені дані щодо загальної організації дослідження та характеристики обстежених дітей, критеріїв залучення або незалучення у дослідження. У цьому розділі представлено детальний опис використаних сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, обґрунтовано доцільність та адекватність їх використання. Автором детально вказано критерії оцінки забезпеченості вітаміном Д. Описано та обґрунтовано використання в дослідженні методів статистичної обробки даних, які є сучасними та дозволяють вирішити поставлену мету.

У розділі III «Поширеність та клінічні особливості хеліcobakter-асоційованої патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей» дисертант наводить результати дослідження поширеності та структури гастродуоденальної патології на території Чернівецької області, вдало виділяються основні акценти щодо поширеності інфекції *H.pylori*, визначені основні клінічно-параклінічні особливості перебігу дітей *H.pylori*-асоційованої патології. Розділ добре ілюстрований рисунками, а цифровий матеріал поданий у таблицях. Матеріал даного розділу широко представлений у наукових працях дисертанта.

Четвертий розділ «Стан мікробіоценозу кишечника, вміст активного метаболіту вітаміну Д та antimікробних пептидів у плазмі крові дітей, хворих на хеліcobakter-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки» складається з трьох підрозділів. Зокрема підрозділ 4.1 присвячений стану мікробіоценозу кишечника в дітей, хворих на хеліcobakter-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки. Визначено, що у більшості дітей із *H.pylori* асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки реєструються різноманітні порушення кишкової мікрофлори, які можуть ускладнювати перебіг, посилювати хронізацію процесу, знижувати ефективність антихеліcobakterної терапії. Дисбіотичні порушення, головним чином, були зумовлені різким зниженням чисельності основних симбіонтів

товстокишкового мікробіоценозу та зростанням концентрації умовно-патогенної мікрофлори.

Автор наукової роботи підкреслив, що недостатність або дефіцит вітаміну Д в організмі розглядається як предиктор розвитку багатьох хронічних захворювань, а також інфекцій. Саме визначення ролі вітаміну Д у розвитку та перебігу хелікобактерної виразки присвячений підрозділ 4.2, в якому автор робить висновок, що у пацієнтів із позитивним тестом на *H.pylori* рівень вітаміну Д був у 1,4 рази нижчий, корелював із наявністю *H.pylori* з найнижчими показниками у CagA-серопозитивних пацієнтів та при високому ступені запалення слизової оболонки.

Важливі результати дослідження висвітлені автором у підрозділі 4.3, який присвячений дослідженню концентрації антимікробних пептидів, які є ключовими компонентами природного імунітету, зокрема дефензинів альфа 1-3 та кателіцидину LL-37. Дисертантом встановлено у разивищі концентрації цих пептидів у плазмі крові дітей із *H.pylori*-асоційованою виразкою дванадцятипалої кишки, при активному запаленні слизової оболонки та великому розмірі виразкового дефекту, у фазі загострення, тяжкому перебігу хвороби, підвищеної кислототвірній функції шлунку. При цьому вираженість клінічних симптомів не залежала від рівня антимікробних пептидів. Розділ добре ілюстрований, результати цього розділу дисертаційного дослідження широко обговорені в опублікованих наукових працях.

Надзвичайно корисними з точки зору практичної медицини є результати та рекомендації розділу 5 «Аналіз ефективності комплексної терапії виразки дванадцятипалої кишки в дітей». У цьому розділі акцентується увага на тому, що зважаючи на багатофакторність впливу на патогенез виразки дванадцятипалої кишки лікування цієї патології також має відбуватися індивідуалізовано з врахуванням всіх патогенетичних ланок. Результати власного дослідження та дані наукової літератури вказують на можливість зворотного розвитку дисрегенераторних порушень навіть за умов

повної елімінації хелікобактера. Це дозволяє зазначити факт, що стандартне лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцяталої кишki у дітей, навіть при досягненні ерадикації збудника, не завжди призводить до стійкості ремісії, що потребує пошуку можливих середників, які зумовлюють вищу ефективність проведеного лікування. Автор наукової роботи запропонував включення в якості ад'ювантої терапії в схему лікування препарат вітаміну Д та синбіотик й оцінив ефективність модифікованих схем лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцяталої кишki у дітей шляхом оцінки клінічно-ендоскопічних та епідеміологічних показників.

Застосування модифікованого лікування *H.pylori*-асоційованої виразки дванадцяталої кишki у дітей дозволило досягти успішної ерадикації *H.pylori* та тривалої стійкої клінічно-ендоскопічної ремісії захворювання. Відносний ризик розвитку рецидивів знизився у 0,56 та 0,67 рази, скоротився термін перебування на стаціонарному лікуванні.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», який викладений на 15 сторінках, дисертант представив детальний порівняльний аналіз та узагальнення результатів проведених досліджень, навів основні положення роботи, зіставив отримані дані з даними наукової літератури, дала їм теоретичне обґрунтування та належну оцінку. Матеріал розділу дозволяє зробити висновок, що у ході дослідження отримано ряд принципово нових даних, які дають можливість розширити уявлення про патогенез та перебіг виразки дванадцяталої кишki у дітей.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Результати дослідження проілюстровані і документально підвердженні достатньою кількістю інформативних рисунків та таблиць.

Дисертацію завершують 6 висновків, які зроблені на основі фактичного матеріалу дослідження та статистичної вірогідності отриманих результатів, є цілком логічними, показують основні результати та свідчать про досягнення поставленої мети.

Сформульовано конкретні практичні рекомендації, які можуть бути легко запроваджені в практичну педіатрію.

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

### **Відсутність (наявність) порушень академічної добросердечності**

Ознак порушень принципів академічної добросердечності не встановлено.

### **Зауваження та недоліки дисертації щодо її оформлення та змісту.**

Окремі таблиці дублюють цифровий матеріал, який наводиться в текстовій частині. Оцінюючи дисертаційну роботу позитивно, хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи враховувалась антибіотикорезистентність *H.pylori* при призначенні ерадикаційної терапії і чи однакові схеми антибактеріальної терапії застосовувалися у групах порівняння?
2. З Вашої точки зору дефіцит вітаміна Д у дітей з виразкою дванадцятипалої кишki є наслідком важкого перебігу захворювання, чи додатковим фактором, який зумовлює тяжкість захворювання?
3. Аргументуйте, будь ласка, Ваш вибір синбіотика, це був лікарський препарат чи біологічно активна добавка?
4. Чи вважаєте Ви за доцільним поглиблene обстеження членів родини дитини з виразкою дванадцятипалої кишki на носійство *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 кишki в дітей» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, присвяченому актуальній проблемі педіатрії – підвищення ефективності лікування *H.pylori*-асоційованої виразки ДПК 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 №1  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
д.мед.н., професор



Підпись Сергій НЯНЬКОВСЬКИЙ  
Засвідчую члк -

Провідний фахівець  
відділу кадрів  
ЛМНУ ім. Данила Галицького