

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університета ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора Дудник Вероніки Михайлівни на дисертацію Лавренчук Оксани Валентинівни «Оптимізація діагностики та лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність дисертації Лавренчук Оксани Валентинівни «Оптимізація діагностики та лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини» визначається прогресивним збільшенням у світі дітей з ознаками дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Хронічна соматична патологія, яка формується на тлі дезорганізації екстрацелюлярного матриксу, має особливості перебігу та прогнозу, що необхідно враховувати при діагностиці та визначенні тактики лікування. У дітей хронічний гастродуоденіт (ХГД) часто асоціюється з ДСТ проявляючись пізно діагностованим, торпідним, схильним до рецидивуючого перебігом та недостатньою ефективністю превентивних і лікувальних заходів. При патології шлунково-кишкового тракту фенотипові ознаки ДСТ відмічаються у 72% дітей. Дані наукових досліджень, щодо особливостей ХГД, які формуються у такої категорії дітей, досить дискутабельні, не до кінця зрозуміла патогенетична роль порушень синтезу та трансформації колагену, що дозволило б визначити особливості клінічного перебігу для своєчасної діагностики та медикаментозної корекції.

Не викликає сумніву, що порушення розвитку сполучної тканин в ембріональному періоді та після народження, призводять до дисфункціонування органів і тканин. Причиною цього є генетично детермінований дефект синтезу білків, які формують позаклітинний матрикс. ДСТ на даний час розглядається саме як патологічний стан, що розвивається як реакція організму у відповідь на дію різноманітних несприятливих

факторів. Порушення фібрилогенезу та метаболізму сполучної тканини призводить до її трансформації, що супроводжується зниженням репарації, порушенням ангиогенезу, наслідком яких є рання хронізація запального процесу з формуванням деструктивних форм, що виступає ускладнюючим фактором перебігу захворювань та порушує антимікробний захист.

Важливими молекулярними ефекторами системи вродженого імунітету, які активується майже відразу після контакту з чужорідним збудником, є дефензини, визначення яких актуально при діагностиці і вирішенні тактики лікування ХГД спричиненого *Helicobacter pylori* у дітей з фенотиповими ознаками ДСТ. Імунопатологічні процеси, які відбуваються на тлі деструкції колагену, посилюють зміни мукоцелюлярного бар'єру органів гастродуоденальної зони, що сприяє трансформації поверхневих форм хвороби в більш важкі, деструктивні процеси. Значимим є накопичення фактичного матеріалу про взаємозв'язок характеру імунологічних, біохімічних та морфологічних порушень у дітей з ХГД на тлі ДСТ та вплив пробіотичної мікрофлори на стан гуморальної і клітинної ланки імунітету, вміст антимікробних пептидів та інших неспецифічних факторів місцевого захисту. ХГД у дітей з ДСТ, має стертю з мінімальними клінічними проявами картину, дебют захворювання відмічається в більш ранньому віці, з частими рецидивами, призводить до формування в ранньому віці важких форм хвороби та супроводжується погіршенням якості життя з медико-економічними та соціальними втратами. Тому питання своєчасної діагностики та прогнозування перебігу ХГД на тлі ДСТ є однією з актуальних проблем педіатрії, що в значній мірі визначить своєчасну діагностику та лікування.

Викладене вище визначає пріоритетність на перспективність дисертації роботи Лавренчук Оксани Валентинівни, що виконана у ДУ» Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАНМ України» при науковому консультуванні головного наукового співробітника відділення хвороб сполучної тканини у дітей, доктора медичних наук, професора

Муквіч Олени Миколаївни, присвячену підвищенню ефективності діагностики і лікування ХГД у дітей з ДСТ, тим самим сприяючи покращенню здоров'я дітей, що визначило вибір напрямку, мети і завдання проведеного дослідження.

Задачі дисертаційної роботи Лавренчук О.В. визначені чітко і конкретно, вони логічно пов'язані з метою дослідження. Завдяки грамотному методологічному підходу, адекватно побудованому дизайну наукової роботи та використанню сучасних клінічних, інструментальних, біохімічних, імунологічних (показники клітинного і гуморального імунітету, факторів неспецифічного захисту), морфологічних методів досліджень, а також застосуванню адекватних методик математичного-статистичного аналізу отриманих результатів автору вдалося досягти повного вирішення всіх поставлених задач.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом НДР ДУ «Інститут ПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом НДР № державної реєстрації 01.16.U001202 «Дослідження ролі вітамін-D-залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей».

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи Лавренчук О.В. полягає в тому, що вперше встановлені особливості клінічного перебігу ХГД на тлі ДСТ (ранній дебют захворювання, агресивний, прогресивний перебіг зі щорічними сезонними загостреннями, рецидивами та помірно інтенсивним, тривалим, ниючим абдомінальним больовим симптомом із нечіткою локалізацією больових відчуттів), частота та вираженість яких пропорційні ступеню ДСТ, що відображає системність процесу та його обтяжливий вплив на перебіг основного патологічного процесу.

Уточнено, що специфікою гастроудоденальних запальних процесів у дітей з ДСТ є формування недостатності клапанно-сфінктерного апарату (недостатність кардії – у 63,6 %, дуодогастральний рефлюкс – у 90,9%) та

вісцероптозу (гастроптоз – у 54,5%, нефроптоз – у 27,3%), частота яких збільшується відповідно до ступеня вираженості диспластикозалежних ознак, що доводить залежність їх формування від порушень вмісту основних типів колагену у власній пластинці та зниження функціональних властивостей сполучнотканинного матриксу слизової оболонки.

При розвитку запального процесу в верхніх відділах ШКТ у дітей з ДСТ вперше визначено зміни окремих біохімічних складових мукоциліарного прошарку, а саме, протеогліканів, які входять до складу БМ і слизових секретів: підвищується концентрація фукози та знижується вміст сіалових кислот (СК), що свідчить про можливість часткового розпаду глікопротеїнів, а збільшення виведення ГАГ підтверджує наявність динамічної деструкції біосинтезу колагену й інших білків міжклітинного матриксу до відносного превалювання процесів його деградації, вказує на зменшення щільності та збільшення дряблості міжклітинного матриксу, підвищення кількості муцинового прошарку з меншою в'язкістю.

Крім того автором вперше встановлено, що у дітей з ХГД на тлі ДСТ концентрації НВД-2, імуноглобулінів (sIgA, IgA, IgG), лізоциму та СК в локальних секретах достовірно нижчі, ніж у дітей з ХГД без ДСТ і здорових.

У біоптатах дітей з ХГД встановлено виражену інтенсивну PAS-реакцію, порівняно з дітьми з асоційованою патологією, у яких у 87,5 % виявляється її зниження та/або відсутність. Уперше виявлено, що при ХГД у дітей з ДСТ підвищується експресія колагену IV типу в базальних мембранах поверхневого епітелію та епітелію залоз порівняно з показниками у дітей без ознак дисплазії, що визначає порушення будови епітеліальних, судинних БМ і є однією з причин прогресування фіброзу в цієї категорії дітей.

Автором для ідентифікації діагнозів (ХГД та ХГД на тлі ДСТ) вперше розроблено математичну модель за допомогою парних критеріїв дискримінантного, факторного аналізів та методу головних компонентів. З надійністю 86,5% підтверджено існування двох факторів варіативності

значень вимірів: фактор набутого запального процесу та фактор порушення фізіології СТ.

Доведено, що додавання комплексного препарату (мультикомпонентного пробіотика зі вмістом гелю природного мінералу смектиту) до стандартної схеми лікування ХГД сприяє нормалізації складових глікопротеїнів слизу та факторів неспецифічного гуморального локального імунітету (HBD-2, лізоцим, sIgA, IgA, IgG).

Практична значимість отриманих результатів полягає в підвищенні ефективності своєчасної діагностики ХГД при наявності мінімальної клінічної симптоматики у дітей з ДСТ, що обумовлено субклінічною маніфестацією запального процесу верхніх відділах ШКТ, прогресивним або рецидивуючим перебігом, зі своєчасною ретельною діагностикою, а при встановленні діагнозу ХГД – активне лікування з подальшим моніторингом стану здоров'я. Для автоматичної діагностики асоційованої патології у дітей рекомендуються діагностичні правила незалежно або в комбінації з діагностикою ДА двійок показників. В лікуванні ХГД на тлі ДСТ доцільно до загальноприйнятої протокольної терапії додавати курси комплексного мультипробіотика з гелем смектиту по схемі 1 пакетик 3 рази на добу між прийомами їжі курсом 20 днів.

Пріоритетність наукових здобутків дисертанта захищена деклараційним патентом України на корисну модель UA № 117480

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику комунальний заклад «Конотопська ЦРЛ ім. М. Давидова», санаторій «Жовтень», «Медичний центр «Добробут-поліклініка», комунальний заклад Маріупольської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» м. Маріуполя, комунальний заклад охорони здоров'я «Корсунь-Шевченківський Центр первинної медико-санітарної допомоги» Корсунь-Шевченківської районної ради Черкаської області, дитяча клінічна лікарня №6 Шевченківського району м. Києва, комунальний заклад «Ставищанський районний центр первинної медико-санітарної допомоги» Ставищанської

районної ради Київської області, Красилівська амбулаторія загальної практики-сімейної медицини. Видано інформаційний лист «Ентеросорбція в комплексному лікуванні дітей з соматичною патологією» №266-2014 від 2014р.).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Основні положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертаційній роботі Лавренчук О.В. науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 127 дітей 12 до 17 років. Отримані результати порівнювали з даними у практично здорових дітей ідентичних за віком і статтю. У всіх хворих проведено ретельне вивчення основних клінічних симптомів, з аналізом даних сімейного анамнезу та оцінкою інструментальних методів дослідження відповідно до стандартизованого протоколу.

Для верифікації діагнозу ХГД автором застосовані загальноприйняті та затверджені протокольні методики діагностики гастритів, включаючи інструментальні дослідження. Імунологічні та морфологічні дослідження проведені з застосуванням сучасних методик дослідження показників клітинної, гуморальної, ланок імунітету, вмісту антимікробних пептидів.

Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики відповідно до сучасних міжнародних та вітчизняних документів з біометричних досліджень.

Викладене вище підтверджує цілком достатній для отримання достовірних результатів обсяг клінічних спостережень, лабораторно-інструментальних досліджень автора. Адекватність дизайну дослідження та застосування високоінформативних клінічних, біохімічних, імунологічних, морфологічних, імуногістологічних, гістохімічних, ендоскопічних, ультразвукових досліджень з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених в дисертації даних, сформульованих основних

положень, висновків і рекомендацій. Концептуальний підхід та шляхи реалізації поставлених задач свідчать про високий методичний і методологічний рівень дисертаційної роботи.

Характеристика роботи. Дисертація викладена українською мовою на 221 сторінках машинопису і включає вступ, огляд літератури, 6 розділів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 28 таблицями, 47 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 201 найменувань, з них 123 – кирилицею, 78 – латиницею.

Як позитивний факт, слід відмітити високу обізнаність автора щодо проблеми, якій присвячено кандидатську дисертацію, про що свідчить глибокий фаховий аналіз спектру існуючих досліджень та одержаних в них результатів, що стосуються проблеми хронічних гастродуоденітів в сучасній медицині та її взаємозв'язку зі станом імунної системи у дітей.

У вступній частині визначена актуальність проблеми, мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок з плановою науково-дослідною роботою ДУ «Інституту ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зазначено обсяг та структуру дисертаційної роботи.

У розділі 1 «Огляд літератури» докладно розкриваються сучасні уявлення про етіологію та перебіг ХГД на тлі ДСТ у дітей. Наведені дані розповсюдженості ХГД та ДСТ, вказується, що в останні роки відмічається тенденція до збільшення проявів як ХГД так і ДСТ в дитячій популяції. Висвітлені особливості слизового бар'єру шлунково-кишкового тракту та зміни його складу при запальних захворюваннях верхніх відділів ШКТ, розглядається спектр лабораторних показників при запальних процесах та роль мікрофлори кишечника в підтримці місцевого імунітету. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» описано дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими автор користувався для вивчення стану слизового бар'єру верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загальноклінічних до інструментальних. Для вирішення поставлених завдань проведено обстеження 127 дітей з діагнозом ХГД на тлі ДСТ або ХГД у віці від 12 до 17 років, та 32 здорових дітей тієї ж вікової групи.

У розділі 3 «Клініко-параклінічні особливості ХГД у дітей з дисплазією сполучної тканин» автор аналізує функціональний стан верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей. Зокрема, встановлена наявність диспластичних проявів, гастроезофагальна рефлексна хвороба у поодиноких хворих дітей, ранній дебют ХГД з більш агресивним, прогресивним, з частими рецидивами перебігом, що цілком обґрунтувало доцільність вивчення клінічної симптоматики обстежених хворих.

У розділі 4 «Імунобіохімічні особливості мукоциліарного бар'єру при ХГД у дітей з дисплазією сполучної тканини» представлені результати вивчення біохімічних особливостей мукоциліарного бар'єру у дітей з ДСТ. Автором показано, що ХГД характеризуються зменшенням резистентності слизового бар'єру шлунку та дванадцятипалої кишки, особливо у дітей в поєднанні з дисплазією сполучної тканини. Важливо, що ці зміни відбуваються на тлі розладу (деструкції) колагену, що в більшій мірі посилює слабкість мукоцелюлярного бар'єру органів гастродуоденальної зони та може сприяти трансформації поверхневих форм хвороби в більш важкі за морфологією та перебігом.

У розділі 5 «Ідентифікація діагностичних груп та обчислення розділяючих меж між діагнозами» представлені результати математико-статистичних методів дослідження. При застосуванні дискримінантного аналізу подолано обмеження описових статистик й отримано інструмент прогностичної класифікації нових хворих за двійками показників. З усього

різноманіття можливих комбінацій двійок відібрано найбільш інформативні. Факторний аналіз дав змогу перейти від класифікації по двійках до класифікації за всіма показниками за один крок. За допомогою методу головних компонентів зроблено це ж саме у математично інший спосіб, та проаналізовано кореляцію показників і знайдено кореляційні конфігурації, що притаманні кожній групі обстежених дітей.

У розділі 6 «Морфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки шлунку та ДПК при ХГД у дітей з ДСТ» наведені результати дослідження біоптатів слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки 63 дітей, у яких було виявлено ХГД не залежно від наявності чи відсутності ДСТ. Результатами проведених досліджень діагностовано різні порушення як на рівні поверхневих (епітелій), так і глибоких (власна пластинка слизової оболонки) структурах в залежності від ступеня ДСТ. Поверхневі зміни характеризувалися дистрофічними проявами епітелію та змінами гістоархітекτονіки слизової оболонки (деформація крипт, зменшення їх глибини та інше). Встановлена неоднорідність складу інфільтрації власної пластинки та епітелію залоз, переважно за рахунок еозинофілів, що, з точки зору автора, є проявом гастроінтерстиальної гіперсенсibiliзації.

Поряд із змінами клітинного складу у всіх обстежених відмічено порушення складу гастродуоденального слизу за рахунок зменшення глікозаміногліканів. Таким чином, ХГД на тлі ДСТ характеризується вираженим ступенем запального процесу із суттєвим зниженням репаративного потенціалу слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки. Більш значне порушення репарації сприяє вираженому колагеноутворенню по показникам IV типу колагену та відкладення віментину в клітинах строми та стінці судин, що сприяє ранньому формуванню фіброзу та значного обтяжує перебіг ХГД на фоні ДСТ.

У розділі 7 «Ефективність ад'ювантного лікування дітей з ХГД асоційованим з ДСТ» з метою оптимізації лікувальних заходів у дітей з ХГД в поєднанні з ДСТ дисертант використав принцип ад'ювантної терапії як

допоміжного метода стандартної терапії. Для цього автором після закінчення курсу протокольної терапії рекомендується призначати комплексний мультипробіотик в неактивному періоді ХГД, виходячи з доведеної здатності сприяти відновленню цитопротективного бар'єру слизової оболонки ШКТ.

Результати оцінки клінічних симптомів показали позитивну динаміку абдомінального, больового, диспепсичного та інтоксикаційного синдромів, харчового статусу. Поряд з цим, доведено, що включення комплексного мультипробіотичного препарату призводить до нормалізації показників фукози та сіалових кислот в копрофільтратах, факторів неспецифічного імунітету в слині і в копрофільтратах. Отримані результати дають змогу автору припустити, що допоміжна терапія мультипробіотиками може бути фактором попередження формування деструктивних форм ХГД у дітей на тлі ДСТ.

У розділі 8 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», ретельно обговорюються всі отримані результати.

Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу результатів наукових досліджень в опублікованих працях. Матеріали дисертації опубліковані в 9 наукових роботах, з них 6 у фахових виданнях (3 статті – в журналах, що входять до наукометричних баз даних Web of Science), та 2 тези доповіді. Одержано деклараційний патент України на корисну модель.

Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях та конгресах з міжнародною участю. Зміст автореферату та основні положення дисертації ідентичні. Практичні рекомендації, які передбачають прогнозування перебігу на основі розробленої математико-статистичної моделі і алгоритму, підлягають широкому впровадженню в практичну діяльність дитячих гастроентерологів, педіатрів та сімейних лікарів України. Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі на профільних кафедрах.

Дисертація загалом заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає. Слід зауважити, що дисертація дещо переобтяжена результатами математико-статистичних методів дослідження. Крім того, потребує конкретики пункт 2 практичних рекомендацій щодо «активного спостереження» і «активного лікування з подальшим монітуванням стану здоров'я»

Під час захисту дисертації хотілось би обговорити та заслухати відповіді на наступні запитання:

1. Які особливості дезорганізації екстрацелюлярного матриксу мають значення щодо перебігу та прогнозу, котрі необхідно враховувати при діагностиці хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини?
2. Які фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини було визначено у обстежених Вами пацієнтів при патології шлунково-кишкового тракту, і чи спостерігалась різниця в її загально популяційній частоті?
3. Яким чином Вами доведено залежність змін показників фукози та сіалових кислот в копрофільтратах, факторів неспецифічного імунітету в слині і в копрофільтратах з наявністю хронічного гастродуоденіту?
4. Чим Ви можете пояснити факт нижчої концентрації HBD-2, імуноглобулінів (sIgA, IgA, IgG), лізоциму та СК в локальних секретах у дітей з ХГД на тлі ДСТ у порівнянні із дітьми з ХГД без ДСТ?
5. Чим Ваша ідея необхідності включення мультикомпонентного пробіотика до схеми лікування хронічного гастродуоденіта у дітей відрізняється від нині відомих?

Приведені у відгуку зауваження та запитання ні у якому разі не впливають на цінність даної дисертаційної роботи і не знижують її науково-практичного значення.

Висновок. Дисертація Лавренчук Оксани Валентинівни «Оптимізація діагностики та лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини», яка виконана автором під керівництвом головного наукового співробітника відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» доктора медичних наук, професора Муквіч Олени Миколаївни, є самостійною завершеною, науковою працею, в якій отримані нові науковообґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову задачу по діагностиці стану локального імунітету при ХГД у дітей з ДСТ. Робота має суттєве значення для педіатричної науки та практики.

За актуальністю теми, науково-теоретичним і практичним значенням результатів досліджень, обсягом виконаних досліджень одержаних результатів та рівнем їх впровадження в практику охорони здоров'я дітей дисертаційна робота Лавренчук О.В. «Оптимізація діагностики та лікування хронічних гастродуоденітів у дітей з дисплазією сполучної тканини», має медико-соціальне значення, відповідає сучасним вимогам до кандидатських дисертацій, а саме п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р. та №656 від 19.08.15р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор за рівнем клінічних і теоретичних знань заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

**Завідувач кафедри педіатрії №2,
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор**



Підпис Дудник В.М.
Завіряю
Ст. м.с.с. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
М.І. Пирогова
13 к 2018

В.М. Дудник

вх 16.11.2018 р.