

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Лукашука В.Д.

на дисертацію Нехаєнко М.І. «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у підлітків», подану до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.553.01

Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10
- педіатрія

Актуальність теми. Дисертація присвячена актуальним завданням педіатрії – удосконаленню діагностики та оптимізації лікування хронічного гастродуоденіту у підлітків. Основу лікування хронічного гастродуоденіту, асоційованого з *H.pylori*, складає антихелікобактерна терапія, а лікування ХГД асоційованого з кандидозом не вивчене. Ефективність лікування хронічного гастродуоденіту, неасоційованого з *H. pylori*, значно нижча, оскільки патогенетична та симптоматична терапія ще не уніфікована.

Численні дослідження, проведені за останні десятиріччя, свідчать, що при ХГД, асоційованого з *H.pylori*, у дітей та підлітків, показник ефективності терапії знижується, що зумовлено розвитком резистентності *H. pylori* до антихелікобактерної терапії (АГБТ).

Автор комплексно підійшла до вирішення цього завдання з урахуванням інтегрального показника патології, результатів ФЕГДС, гістологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів слизової оболонки, інвазивних і неінвазивних методів виявлення *H.p*-інфікування.

Крім того, відомо про низьку ефективність антихелікобактерної терапії ХГД, асоційованого з *H.p*. в поєднанні з грибами кандиди, без урахування активності запалення СОШ і стану гастропротекції.

Отже, надалі залишається надзвичайно актуальним вивчення перебігу ХГД, асоційованого з *H.pylori* та грибами кандиди або їх поєднання, вивчення, розробка

діагностичних маркерів ендоскопічних та морфологічних для виявлення змін СОШ у підлітків з зазначеними варіантами ХГД. З іншого боку, необхідно вивчати показники маркера проліферації Ki-67 і маркерів не специфічного захисту СОШ – показники експресії TLR2 та TLR4 в біоптатах СОШ і оцінити їх значення в механізмах саногенезу.

Зазначене визначає актуальність поглибленого вивчення механізмів саногенезу у підлітків з різними варіантами ХГД з метою удосконалення їх терапії.

Дисертаційна робота Нехаєнко М.І. є актуальною, оскільки її метою є оптимізація терапії хронічного гастродуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, з грибами кандиди та їх поєднання, а також ХГД, неасоційованого з зазначеними інфекційними чинниками на основі розробленої авторської програми диференційованої терапії: АГБТ з включенням ад'ювантної складової у вигляді пробіотиків *Bacillus clausii* або *Sacharomyces boulardi*.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше автор провела комплексне обстеження дітей з ХГД асоційованим з *H. pylori*, з грибами кандиди та їх поєднанні. Вивчила предиктори формування гіпоацидності шлунку та множинних ерозій СОШ та СОД у підлітків з ХГД та розробила відповідні прогностичні таблиці.

Вивчила ендоскопічні прояви ХГД, асоційованого з *H. pylori* та *Candida*: розповсюджені множинні ерозії СОШ і СОД; гіперпластичні антральні зміни (32,1 %), поліпи і вогнищева атрофія СОШ (10%). Встановила ендоскопічні особливості ХГД залежно від етіологічного чинника, а також визначила їх діагностичне значення.

Оцінила морфологічні зміни СОШ: при ХГД, асоційованому з *H. pylori* – виразна дифузна інфільтрація власної пластинки лімфоцитами і лейкоцитами, з максимальною кількістю макрофагів (СД68) на тлі запалення, переважно III ступеню; при ХГД, асоційованому з *H. pylori* в поєднанні з кандидами – сформовані лімфоїдні фолікули з масивною інфільтрацією СД68 в більш глибоких шарах СОШ, гіперплазія та мукоїдизація поверхневих залоз з

великою кількістю кандид у них; при ХГД, асоційованому з кандидами – дифузна інфільтрація власної пластинки еозинофілами зі значною кількістю макрофагів CD68 в поверхневих шарах СОШ на тлі II ступеню запалення, гіперплазія як поверхневих, так і глибоких залоз з великою кількістю кандид у них; при ХГД, неасоційованому з *H. pylori* та кандидами – недифузна інфільтрація власної пластинки поодинокими макрофагами CD68 з мінімальним ступенем запалення без змін у залозах.

Вивчила за результатами гістохімічного дослідження біоптатів СОШ підвищення показників маркеру проліферації Ki-67 при різних варіантах ХГД: при ХГД, асоційованому з *H. pylori* – в місці дифузної інфільтрації власної пластинки та поверхневих залозах; при ХГД, асоційованому з *H. pylori* в поєднанні з кандидами – максимальна активність маркеру проліферації Ki-67– в лімфоїдних фолікулах та поверхневих залозах; при ХГД, асоційованому з кандидами – значна активність маркеру в місці дифузної інфільтрації власної пластинки, поверхневих та глибоких залозах; при ХГД, не асоційованому з *H. pylori* і кандидами – мінімальна активність Ki-67 лише в поверхневому епітелії;

Вперше вивчено показники маркерів неспецифічного захисту СОШ при різних варіантах ХГД у підлітків: ХГД асоційованим з *H. pylori* – максимальні показники TLR4 на епітелії поверхневих залоз і макрофагах власної пластинки, високі показники TLR2 на поверхневому епітелії та низькі показники – на епітелії поверхневих залоз і макрофагах ВП; при ХГД асоційованому з *H. pylori* та в поєднанні з кандиди – високий показник TLR4 на поверхневому епітелії, епітелії поверхневих залоз, макрофагах і лімфоцитах дифузного інфільтрату ВП, на макрофагах лімфоїдних фолікулів на тлі високих показників TLR2; при ХГД, асоційованому з кандидами – середні показники TLR4 на поверхневому епітелії й епітелії поверхневих залоз на тлі високих показників TLR2 цієї ж локалізації та на еозинофілах, а також середні показники в дифузному інфільтраті ВП на лімфоцитах і макрофагах; при ХГД не асоційованому з *H. pylori* і кандидами виявлено незначне підвищення показників TLR4 та TLR2 на поодиноких макрофагах ВП.

Науково обґрунтовано, розроблено та апробовано програму комплексної диференційованої терапії ХГД з включенням ад'ювантних складових: при ХГД, асоційованому з *H. pylori* – пробіотичні штами *Bacillus clausii*; за наявності асоційованого з *H. pylori* в поєднанні з кандидою і при ХГД, не асоційованому з *H. pylori* і кандидою – *Sacharomyces boulardii*.

Отже, автором дисертаційного дослідження вивчено діагностичні ендоскопічно - морфологічні маркери змін СОШ при 4-х варіантах ХГД у підлітків з урахуванням *H. pylori* та *Candida*-інфікування.

Структура дисертації загальноприйнята. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів, методів дослідження та 3-х розділів власних досліджень, а також включає аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та додатки (6). Об'єм дисертації – 141 сторінка машинописного тексту. Робота добре ілюстрована – 44 таблиці та 23 рисунки.

Мету роботи автор сформулювала відповідно до поставлених завдань.

Огляд літератури викладено на 18-и аркушах, структурований в 4 пунктах; є можливість об'єднати їх в 1 пункт, що дозволило б створити 2-ий п. – діагностика ХГД, а 3-ий п. – лікування ХГД для збільшення його вагомості до поставленої мети дослідження та зробити висновок.

Розділ 2 включає матеріали і методи дослідження.

Розділ 3 включає результати ретроспективного аналізу клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей та підлітків за 10 років. Визначено низку клініко-параклінічних особливостей перебігу ХГД у дітей: збільшення в 3,8 разів частки хворих підліткового віку; зростання частоти деструктивних форм захворювання у підлітків при його тривалості до 1 року з 0 % до 9,4 %; 2-4 років – з 12,5 % до 35,9 %, більше 5 років – з 12,5 % до 26,4 %, а також збільшення у 1,9 разів гіпоацидності шлунку у підлітків (з 22,8 % до 41,6 %).

Розділ 4 включає результати клініко-параклінічного обстеження підлітків з ХГД (6 п.), а саме: клініко-анамнестичні особливості перебігу; ендоскопічно-морфологічні зміни СОШ; показники секреторної функції шлунку; клінічна характеристика перебігу ХГД; цитологічна характеристика слизової оболонки

шлунка при ХГД; імуногістохімічна характеристика слизової оболонки при ХГД.

Дисертант у 1/3 обстежених виявила гіпоацидність шлунку. Так у підлітків з ХГД, асоційованим з *H. pylori* у 31,3 % гіпоацидність спостерігали при деструктивних змінах СОШ і СОД; при ХГД, асоційованому з *H. pylori* та при ХГД, асоційованому з *H. pylori* в поєднанні з кандиди гіпоацидність спостерігали при недеструктивних змінах СОШ і СОД – при недеструктивних у 52,6 % та 33,9 % відповідно.

За результатами ендоскопічного обстеження у 31,2 % підлітків з ХГД, асоційованим з *H. pylori* виявлено поодинокі та множинні ерозії СОШ і СОД. Множинні ерозії локалізувалися в СОД (68,8 %).

При ХГД, асоційованому з *H. pylori* в поєднанні з кандиди спостерігали множинні ерозії СОШ і СОД у всіх підлітків (100,0 %): в ДПК (50,0 %), в СОШ (22,7 %) та в поєднанні (22,7 %).

При ХГД, асоційованому з кандиди при збільшенні тривалості хвороби збільшується частота ерозій (з 3,8 % до 15,4 %) та гіперплазії (з 1,3 % до 32,1 %). Таким чином, у підлітків із ХГД, асоційованим з *H. pylori* в поєднанні з кандиди спостерігаються ерозії на тлі антральної гіперплазії. Ознаки вогнищевої атрофії СОШ виявлені у хворих за наявності ХК. Так, в II групі – у 5,9 %, в III – у 3,3 % хворих, що свідчить про зв'язок інфекційного чинника з ерозивними, гіперпластичними та атрофічними змінами.

За результатами гістохімічного дослідження біоптатів вивчено показники експресії TLR4 і TLR2, що значно підвищувалися: TLR2 в макрофагах і поверхневому епітелії, TLR4 – у запальних клітинах власної пластинки і залозах.

Показники TLR4 достовірно переважав у хворих з ХГД, асоційованим з *H. pylori* і становив $50,4 \pm 8,7$ % в I групі, $47,6 \pm 9,5$ % – в II, у порівнянні із IV групою ($24,8 \pm 3,4$ %) ($p < 0,05$). За відсутності Н.р. у III групі рівень експресії становив ($35,2 \pm 4,3$ %).

Показник TLR2 у I групі становив $42,6 \pm 8,0$ %, у II – $52,5 \pm 8,4$ %, у III – $58,7 \pm 5,7$ % проти IV групи – $23,2 \pm 2,6$ % підлітків. Максимальна експресія TLR2 була при ХГД, асоційованому з кандиди.

В розділі 5 наведено результати вивчення впливу комплексної диференційованої програми лікування ХГД у підлітків. Автор довела, що своєчасно проведена ерадикаційна терапія усуває контамінацію Нр як основного чинника ураження СОШ та СОД, а в післяерадикаційному періоді утримуються запальні зміни слизової оболонки.

Важливо зазначити, що об'єм дослідження достатній – обстежено 164 підлітків у віці 15-17 років. Методологічний рівень роботи сучасний, використано комплекс адекватних методів клінічного та параклінічного обстеження – клінічні, інструментальні, лабораторні (імунологічні, біохімічні та гістологічні). Також використані адекватні методи статистики та послідовний метод Вальда для визначення прогностичних коефіцієнтів та коефіцієнтів нормативності. Дисертація та автореферат оформлені згідно з існуючими вимогами.

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обґрунтовані фактичними даними, які одержані за допомогою проведених досліджень з використанням сучасних інформативних клініко-лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Вірогідність сформульованих автором висновків та рекомендацій підтверджена достатньо високим методологічним рівнем дослідження та на результатах обстеження 164 підлітків у віці 15 - 17 років.

Одержані клініко-лабораторно-інструментальні дані ретельно проаналізовані дисертантом. Аналіз отриманих даних проведено з використанням сучасних статистичних методів.

Викладені в дисертації положення сформульовані у висновках (8 пунктів) та в практичних рекомендаціях (4 пункти), вони аргументовані, достовірно обґрунтовані і логічно витікають з отриманих результатів, але потребують редагування.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Аналіз змісту та оформлення дисертації М.І. Нехаєнко дає підстави для наступних зауважень та побажань:

1. Огляд літератури структурований в 4 пунктах; доцільно об'єднати їх в 1 пункт, що дозволило б створити 2-ий п. – діагностика ХГД, а 3-ий п. – лікування ХГД для збільшення його вагомості і відповідності до мети дослідження.
2. Висновок 3 також обтяжений, бажано виключити низько інформативні чинники ризику.
3. Бажано проілюструвати діаграмою (рисунок) громіздку таблицю 4.1.3 на с.89-90, таблицю 4.2.12 на с.117, таблицю 4.4.1 на с.122, таблицю 4.4.2 на с.124, таблицю 5.1.3 на с.176-177, таблицю 5.1.4 на с.177-178, таблицю 5.1.20 на с.193, таблицю 5.1.24 на с. 197.
4. В тексті дисертації виявлено окремі орфографічні та стилістичні помилки.
5. Бажано навести в виписках із історії хвороби (клінічні випадки) інтерпретацію спеціальних методів дослідження.

Зазначені зауваження не зменшують цінність роботи і не впливають на її позитивну оцінку.

Крім того, виникли питання, на які бажано отримати відповіді під час дискусії:

1. Яку класифікацію хронічного гастриту на даному етапі Ви використовуєте?
2. Зазначте будь-ласка показання до АГБТ, якими ви керувалися в проведеному Вами дослідженні.
3. Уточніть будь-ласка, які схеми антихелікобактерної терапії отримували підлітки і їх показник ефективності?
4. Уточніть, на чому базується верифікація діагнозу хронічний кандидоз травного тракту?

Практичне значення результатів, одержаних автором дисертації. Робота має клінічну спрямованість.

Для впровадження в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів запропоновано проводити у підлітків з ХГД цитологічне дослідження елементів ураження СОПР для верифікації хронічного кандидозу.

Для впровадження запропоновано оптимізовані програми лікування підлітків

із ХГД: при ХГД, асоційованому з Н.р. до АГБТ включають пробіотичні бактерії *Bacillus clausii* впродовж 14 днів; при ХГД, асоційованому з Н.р. в поєднанні з кандиди та при ХГД, асоційованому з кандиди до базисної терапії включають пробіотик із протихелікобактерною та антифунгальною активністю *Sacharomyces boulardii* впродовж 14 днів.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях. Основні положення дисертації викладені в 17-ти наукових друкованих працях, із них 6 статей у провідних виданнях, рекомендованих ДАК України.

Матеріали дисертації доповідали на 14-ти науково-практичних конференціях, що проводились в Україні, 3 із них з міжнародною участю.

Зміст дисертації повністю розкриває обрану тему та відповідає меті та завданням дослідження, а зміст автореферату відповідає дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати дослідження Нехаєнко М.І. заслуговують на широке ознайомлення з ними педіатрів, дитячих гастроентерологів та лікарів загальної практики дитячих лікувальних закладів всіх рівнів системи охорони здоров'я. Широке впровадження розробленої диференційованої терапії 4 варіантів хронічного гастродуоденіту у підлітків підвищують ефективність лікування та знижують частоту рецидивів хвороби.

Висновок. Дисертаційна робота Нехаєнко М.І. «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії хронічних гастродуоденітів у підлітків», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеним науковим дослідженням, в якому науково обґрунтовано і розроблено програму диференційованої терапії різних варіантів хронічного гастродуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, або з кандиди, або їх поєднанні на основі застосування антихелікобактерної терапії з включенням ад'ювантної складової у вигляді пробіотика *Bacillus clausii*, або *Sacharomyces boulardii*. Дисертантом вирішено актуальне наукове завдання – обґрунтовано програму диференційованої терапії різних варіантів хронічного гастродуоденіту. За актуальністю теми, методичним рівнем, новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням

дисертація повністю відповідає сучасним вимогам до кандидатських дисертацій, а саме п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 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.

24.01.2019 р.

Завідувач кафедри педіатрії № 5

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор

В. Д. Лукашук

Лукашук В.Д.



ЗАСВІЩУЮ
НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ
УНІВЕРСИТЕТУ
Павловський С.В.
2019

вс 29.1.19р.