ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Юрцевої Алли Петрівни на дисертаційну роботу Томків Зоряни Василівни на тему "Порушення функції підшлункової залози у дітей з хелікобактер-асоційованою гастродуоденальною патологією та їх корекція", яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації. Проблема профілактики і лікування хронічних гастродуоденальних захворювань (ХГДЗ) у дітей в останнє десятиріччя набула актуальності в усьому світі Це зумовлено їх значною поширеністю, рецидивуючим перебігом, можливістю розвитку тяжких ускладнень, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії з формуванням первинної інвалідності та втрати працездатності і соціальною дезадаптацією серед осіб старших вікових груп. Незважаючи на значне зростання спектру противиразкових препаратів та засобів ерадикаційної терапії, частота захворюваності на ХГДЗ, які асоціюються з H. pylori, не зменшується, а частота госпіталізації дітей підвищується і, в зв'язку з цим, зростають витрати на лікування.

В останні роки все більше повідомлень в літературі про ймовірність залучення підшлункової залози (ПЗ) в патологічний процес при хронічних гастродуоденальних захворюваннях, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями верхнього відділу травної системи. Проте, дані про частоту поєднання ХГДЗ і функціональних уражень ПЗ, особливо за умови H. pylori-інфікуванні, практично відсутні. Разом з тим, подальше уточнення патогенетичних механізмів H. pylori-індукованої поєднаної патології травного тракту продовжує залишатись в центрі уваги педіатрів та гастроентерологів.

Інфікування H.pylori при ХГДЗ у дітей, їхнє поєднання з дисфункцією підшлункової залози і тривале медикаментозне лікування сприяють розвитку

полінутрієнтної недостатності та метаболічних порушень. А це, в свою чергу, суттєво впливає на функціональний стан органів і систем, захисні механізми, гомеостаз, спричиняє більш тяжкий і тривалий перебіг ХГДЗ і значно погіршує якість життя дітей.

Важливою проблемою в лікуванні поєднаної гастродуоденальної патології є проблема патогенетичного обґрунтування ефективної та безпечної терапії абдомінального больового синдрому. Прийняті сьогодні стандарти лікування ХГДЗ науково обґрунтовані, апробовані, і мають широкий досвід застосування. Проте стандартизовані схеми терапії ХГДЗ часто виявляються малоефективними у зв'язку з тим, що не завжди враховується залучення в патологічний процес підшлункової залози. Саме вивченню вище перерахованих нез'ясованих питань і присвячена дисертаційна робота Томків З.В., метою якої є оптимізація діагностики та лікування функціональних порушень підшлункової залози у дітей з гастродуоденальною патологією залежно від інфікування H. pylori, Беручи до уваги вище перераховане, вважаю дисертаційну роботу Томків З.В. актуальною, своєчасною та перспективною, яка має важливе медико-соціальне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом комплексних НДР на теми "Розробка методів ранньої профілактики і лікування основних функціональних порушень та соматичної патології у дітей різних вікових груп" (№ держреєстрації 0108U201130) та "Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених захворювань і функціональних порушень у дітей" (№ держреєстрації 0113U000209).

Робота відповідає зазначеній спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. За результатами проведеного комплексного клінічного, інструментального,

імуноферментного та біохімічного дослідження автором встановлено, що частота ураження підшлункової залози при хронічній гастродуоденальній патології, асоційованій з H. pylori, є вдвічі вищою, ніж за відсутності інфікування H. pylori. Проведені дослідження дозволили розширити уяву про стан екзо- та ендокринної функції підшлункової залози при гастродуоденальній патології залежно від інфікування H. pylori. Встановлено, що провідними синдромами при вторинному ураженні підшлункової залози є больовий, диспепсичний, інтоксикаційний, астено-вегетативний. Показано, що для цієї групи дітей характерним є порушення моторної функції травного каналу, важкість яких корелює з інфікуванням H. pylori. На підставі ретельно проведеного порівняльного аналізу клініко-біохімічних показників автором встановлено, що у дітей з H. pylori-інфекцією частіше виявляли порушення екзокринної функції підшлункової залози, ніж у неінфікованих пацієнтів, що супроводжувалось підвищеною активністю амілази сироватки крові, підвищеним рівнем ліпази сироватки крові та діастази сечі. Обгрунтовано застосування і доведено ефективність призначення холінолітика гіосцину бутилброміду та прокінетика домперидон.

Практичне значення одержаних результатів. Автором розроблено та рекомендовано алгоритм діагностики порушень функціонального стану підшлункової залози при захворюваннях органів гастродуоденальної ділянки, асоційованих з H. pylori-інфекцією. Запропоновано доповнити комплекс обов'язкових досліджень оцінкою інкреторної панкреатичної функції за допомогою С-пептиду в крові та/або перорального тесту толерантності до глюкози, для ранньої діагностики її порушень. Удосконалено лікувальний комплекс та апробовано спосіб корекції больового і диспепсичного синдромів у дітей із застосуванням м-холінолітика та сублінгвальної форми домперидону, який дозволяє істотно покращити якість лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику Львівської міської дитячої клінічної лікарні, дитячої клінічної лікарні № 8 Шевченківського району м. Києва, Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні,

Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави, Харківської обласної дитячої клінічної лікарні. Результати дисертації включені в навчальний процес кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедр педіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії.

Теоретичне значення результатів дослідження. Доведена інформативність запропонованого автором діагностичного комплексу для верифікації ранніх ознак функціональних порушень підшлункової залози у дітей з H. pylori-асоційованими хронічними гастродуоденальними захворюваннями. Отримані автором результати дослідження дозволили науково обгрунтувати застосування препаратів для корекції больового та диспепсичного синдромів і порушень моторики верхніх відділів травного тракту.

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Усі наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. При виконанні роботи застосовані сучасні високоінформативні клінічні, інструментальні біохімічні, статистичні методи дослідження. Поставлені завдання дослідження вирішені, проаналізовані на сучасному науковому рівні, достовірність результатів дослідження підтверджена сучасними методами математичного аналізу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 12 друкованих праць, з них - 6 статей у провідних фахових журналах, 2 із яких включені до міжнародних наукометричних баз, а також 5 робіт у матеріалах науково-практичних конференцій; 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 173 сторінках (обсяг

основного тексту становить 147 сторінок, бібліографічний опис джерел літератури та додатки викладені на 26 сторінках). Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, результатів власних спостережень, викладених в 4-х розділах, аналізу отриманих даних, висновків та практичних рекомендацій. Список використаної літератури складається з 221 джерела. Робота ілюстрована 43 рисунками та 28 таблицями.

При аналізі окремих розділів дисертації встановлено наступне.

У **вступі** автор всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження. Вказує на новизну і практичне значення роботи. Всі положення у вступі викладені згідно сучасник вимог.

Розділ перший містить 3 підрозділи і присвячений сучасним аспектам формування поєднання гастродуоденальної патології та функціональних порушень підшлункової залози. Висвітлені патогенетичні механізми порушення функції підшлункової залози при патології травного каналу, відображена поширеність інфекції Helicobacter pylori та її вплив на організм людини. Автор аналізує і інтерпретує дані інших дослідників з точки зору клініциста, розглядає невирішені питання і на цій підставі обґрунтовує вибір теми дослідження.

У **розділі другому** автором представлені дані про розподіл обстежених дітей на групи і їхня характеристика, відображені напрямок, обсяг та методики дослідження. Показано, що дослідження включало 2 етапи: ретроспективний і проспективний, детально представлено методологію дослідження на кожному з етапів. Автор виділяє і третій етап, який, на її думку, включав оптимізацію знеболюючої терапії та корекцію диспепсичного синдрому у дітей з поєднаною гастродуоденальною патологією та дисфункцією сфінктера Одді по панкреатичному типу. Не можу згодитись з виділенням цього окремого етапу, бо лікування дітей з ХГДЗ є складовою частиною проспективного етапу дослідження, що визначено метою та завданнями дослідження. Звертає на себе увагу, що автором обрані актуальні та інформативні методи клінічного

дослідження за допомогою балльної оцінки вираженості окремих симптомів. Це такі неінвазивні методи як візуально-аналогова шкала (Visual Analog Scale, VAS) для оцінки вираженості болю, шкала Дюка для оцінки нудоти і блювоти, шкала оцінки диспепсії та рефлюксу. Всі інструментальні і біохімічні методи для оцінки функції підшлункової залози і методи визначення Helicobacter pylori відповідали меті та завданням дисертації.

Розділ третій містить 4 підрозділи (38 стор.), присвячений клініко-інструментальній характеристиці хронічних гастродуоденальних захворювань у дітей. За результатами ретроспективного аналізу медичної документації автором показано високу частоту залучення ПЗ в патологічний процес при ХГДЗ у дітей (51,7% випадків). При цьому показано, що зміни зі сторони ПЗ достовірно частіше виявлялись у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, асоційованою з H. pylori, в порівнянні з групою дітей без ознак інфікування H. pylori. На проспективному етапі дослідження встановлено, що незважаючи на поліморфізм клінічної картини, у переважної більшості дітей (92,6%), незалежно від інфікування H. pylori, був виражений больовий синдром різної локалізації та інтенсивності. Відмічено також особливості локалізації болю у дітей ХГДЗ і порушенням функції ПЗ та у дітей без функціональних порушень ПЗ. Результати ФЕГДС з інтрагастральною pH-метрією показали значне підвищення частоти порушень моторно-евакуаторної функції верхніх відділів травного каналу, що, на думку автора, може бути передумовою виникнення патологічних змін зі сторони підшлункової залози.

Розділ написаний добре, особливо слід відмітити ретельно проведений клінічний аналіз обстежених груп дітей, що дозволило виділити характерні діагностичні ознаки H. pylori-асоційованих ХГДЗ з порушенням функції підшлункової залози. Розділ добре ілюстрований. Бажано би було навести клінічні приклади, які би повніше характеризували ці особливості.

У **розділі четвертому,** який містить 2 підрозділи, представлена клініко-лабораторна та інструментальна характеристика порушень екзокринної функції підшлункової залози у дітей з гастродуоденальною патологією залежно від

інфікування Helicobacter pylori. Встановлено, що у 59,2% дітей з ХГДЗ, інфікованими H. pylori, встановлені помірно виражені та нестійкі зміни підшлункової залози за результатами УЗД, тоді як у дітей без інфікування - у 39,0%. Автором доведено, що при інфікуванні Helicobacter pylori дітей з ХГДЗ частіше спостерігали підвищений рівень ліпази та підвищення активності α-амілази сироватки крові і активності діастази сечі. Проведене автором дослідження показало, що при кислотозалежних захворюваннях, обумовлених H. pylori–інфікуванням, відсутня зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, а характерною є її дисфункція. Загалом розділ написаний добре, таблиці і рисунки інформативні. Проведений кореляційний аналіз показників різних груп дітей підтверджує достовірність результатів дослідження.

Розділ п'ятий (14 сторінок) відображає порівняльну оцінку внутрішньосекреторної функції підшлункової залози у дітей з хелікобактер-асоційованою та хелікобактер-негативною гастродуоденальною патологією. Доведена діагностична і прогностична цінність створеної автором за допомогою методу логістичної регресії математичної моделі для визначення вірогідності зниженої толерантності до глюкози. Розділ написаний добре, містить нові дані щодо підходів до ранньої діагностики порушень внутрішньої секреторної функції підшлункової залози у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Отримані результати підтверджені сучасними методами математичного аналізу. Беручи до уваги об'єм і зміст 4 та 5 розділів, можливо, було би логічно їх об'єднати.

У **розділі шостому** відображені результати вивчення ефективності корекції больового абдомінального синдрому та порушень моторики в дітей з хронічною гастродуоденальною патологією, поєднаною з функціональними порушеннями підшлункової залози. Автором обгрунтована і доведена ефективність запропонованого комплексу лікування больового синдрому і порушень моторики травного каналу у обстежених дітей Показано, що призначення м-холінолітика з наступним застосуванням прокінетика дозволяє вплинути на основні патогенетичні ланки больового синдрому та

нормалізувати моторно-евакуаторну функцію травного каналу. Бажано було би привести клінічні приклади, які ілюструють ефективність лікування, а також - більше уваги приділити питанням дієтотерапії, враховуючи поєднання гастродуоденальної патології і порушень функції підшлункової залози. Не згадано в розділі про необхідність подальшого спостереження за дітьми з цією патологією з метою попередження подальших загострень хвороби та реінфікування H. pylori. Загалом розділ добре ілюстрований, достовірність отриманих результатів не викликає сумніву.

В **аналізі та узагальненні результатів дослідження** дисертант підсумовує отримані результати, вказує на клінічне значення розробленого автором алгоритму ранньої діагностики порушень функції підшлункової залози у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Автор цілком аргументовано доводить ефективність запропонованого діагностичного та лікувального комплексу. Розділ написаний добре, автор аналізує отримані результати в порівнянні з даними інших досліджень, показує їх наукове, практичне і медико-соціальне значення. Разом з тим розділ переобтяжений цифровим матеріалом, який є повторенням даних у відповідних розділах. В аналізі та узагальненні результатів дослідження не слід наводити формули математичної моделі, які вже є у розділі. В кінці розділу, можливо, слід було вказати на перспективи подальших досліджень у напрямку удосконалення діагностики і лікування H. pylori-асоційованої хронічної гастродуоденальної патології.

Висновки викладені згідно сучасних вимог, добре аргументовані, логічно пов'язані із змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням. В останньому висновку, можливо, слід було вказати і на корекцію астено-вегетативного синдрому, який було встановлено у значної частки обстежених дітей.

У **практичних рекомендаціях** в простій і доступній формі представлено алгоритм ранньої діагностики та лікування хронічної гастродуоденальної патології, поєднаної з порушеною функцією підшлункової залози. Науково

обґрунтована доцільність оцінки абдомінального болю і диспепсичних симптомів за допомогою VAS, шкал Дюка і Likert та інших досліджень.

Список використаних джерел складений правильно, згідно останніх вимог і стандартів, містить переважно літературні джерела останніх років.

Автореферат за змістом повністю відповідає дисертації, зауважень до змісту та оформлення автореферату немає.

Суттєвих зауважень до рецензованої дисертації немає. Вказані вище окремі побажання мають здебільшого дискусійний та рекомендаційний характер і стосуються термінології, окремих стилістичних помилок, деяких неточних виразів та оформлення рисунків. Вони не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертації і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Аналіз дисертаційної роботи і автореферату Томків Зоряни Василівни дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

При рецензуванні роботи виникли запитання, на які бажано отримати відповідь дисертанта.

1. Уточніть, будь-ласка, біологічну роль С-пептиду в організмі і з якою метою Ви його визначали в своїй роботі.
2. Як узгоджуються проведені Вами дослідження з Кіотським глобальним консенсусом по Helicobacter pylori і чи враховані окремі його рекомендації у Вашій роботі?
3. Яким саме препаратам Ви віддавали перевагу при проведенні ерадикаційної терапії у дітей з Helicobacter pylori-індукованими гастродуоденальними захворюваннями?
4. Яким чином Ви оцінювали ефективність ерадикаційної терапії у інфікованих H. pylori пацієнтів і чи виникала необхідність у повторних курсах ерадикаційної терапії у обстежених Вами дітей?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Томків Зоряни Василівни на тему "Порушення функції підшлункової залози у дітей з хелікобактер-асоційованою гастродуоденальною

патологією та їх корекція" є закінченою кваліфікаційною науково-дослідною роботою, містить нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії - удосконалення діагностики та лікування функціональних порушень підшлункової залози у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Дисертаційна робота Томків З.В. за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження і їх практичним та теоретичним значенням, рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженим Постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри дитячої хірургії та пропедевтики педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор А.П. Юрцева

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Зав. канцелярією ІФНМУ
20 07 2020 р.
Прізвище
Підпис