

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Белоусової Ольги Юріївни на дисертацію Марушко Ростислава Володимировича "Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку", поданої до спеціалізованої вченої ради Д. 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

На рецензію представлено рукопис науково-дослідної роботи на 358 сторінках, який побудований згідно класичних вимог до дисертаційних робіт і складається із вступу, огляду літератури, опису об'єкту і методів дослідження, дев'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій.

1. Актуальність теми дисертації.

Розробка нових та удосконалення існуючих технологій щодо збереження здоров'я дитячого населення є найбільш пріоритетним соціальним завданням педіатрії в Україні. На сучасному етапі значна увага приділяється захворюванням ШКТ, неухильне зростання яких спостерігається останні роки. Серед гастроентерологічних захворювань слід відмітити функціональні порушення шлунково-кишкового тракту, які займають одне із провідних місць в структурі патології органів травлення, особливо у дітей раннього віку. Найбільш поширеними функціональними захворюваннями кишечника (ФЗК) у дітей раннього віку є функціональний закріп (ФЗ) і функціональна діарея (ФД), частота яких коливається від 10-25 % до 70 % за даними різних авторів. Своєчасне виявлення цих порушень та терапія має велике значення через можливість трансформації їх в органічну кишкову патологію. Наукові розробки у вивченні функціональних захворювань кишечника дозволять не тільки з'ясувати причини формування цієї патології, особливості клінічного перебігу

та патогенетичних механізмів функціональних захворювань, а й удосконалити підходи до їх профілактики та лікування.

Серед органічних захворювань кишечника у дітей хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК) займає особливе місце. Виділений в останні роки як самостійна нозологічна одиниця (Наказ МОЗ України № 59), хронічний неспецифічний невиразковий коліт складає близько 10% всієї хронічної патології органів травлення, значно перевищуючи інші хронічні запальні захворювання, у тому числі класичні ВЗК (виразковий коліт та Хворобу Крона). Незважаючи на досягнення значного прогресу у розумінні патофізіологічних механізмів, запальні захворювання кишечника потребують подальшого поглибленого вивчення, особливо у дітей раннього віку. Вагомий вплив на формування інтестинальної патології мають різні фактори ризику, насамперед погіршення екологічної ситуації, порушення принципів вигодовування та раціонального харчування, зміни з боку мікробіома кишечника. Недостатнє споживання та формуванням дефіциту есенціальних мікронутрієнтів, зокрема, поліненасичених жирних кислот, пребіотиків в організмі дитини, починаючи з пренатального періоду, набувають особливої актуальності. Усе вище сказане свідчить про необхідність поглиблення знань патогенетичних механізмів виникнення захворювань кишечника, спрямоване як на розробку нових методів діагностики, так і на розробку ефективних методів патогенетичної терапії.

Не зважаючи на велику кількість робіт, присвячених функціональним та запальним захворюванням кишечника у дорослих, у дітей раннього віку ці захворювання залишаються недостатньо вивченими. Це стосується як сучасних клінічних особливостей їх перебігу та патогенетичних механізмів, так і оптимізації критеріїв своєчасної діагностики та удосконалення лікувально-профілактичних заходів. Саме вирішенню цих питань, які мають важливе науково-дослідне та практичне значення, присвячена докторська дисертація Марушко Ростислава Володимировича.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота Марушко Р.В. на тему: «Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку», є дійсно актуальною.

Метою дисертаційної роботи є підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування функціональних і запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку шляхом розробки системи заходів їх прогнозування, аліментарної та медикаментозної корекції на підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу, харчування, імунологічної реактивності організму, обміну жирних кислот та цитопротективних властивостей кишечника.

Виходячи із мети, автором були поставлені завдання щодо вивчення основних факторів ризику розвитку та особливостей клінічного перебігу функціональних та запальних захворювань кишечника, характеру харчування хворих дітей, розробки алгоритмів диференціальної діагностики та прогнозування патології кишечника, дослідження основних патогенетичних ланок захворювань кишечника (обмін жирних кислот, імунні реакції, цитопротекція слизової та стан мікробної флори кишечника), розробки основних принципів профілактичних заходів та комплекс аліментарно-медикаментозної корекції лікування хронічного неспецифічного невиразкового коліту, функціонального закрепку та функціональної діареї з використанням продуктів функціонального харчування, лікарських засобів та дієтотерапії. В результаті вирішення поставлених завдань автору вдалося отримати дані, що відрізняються принциповою новизною та відкривають нові перспективні напрямки наукових досліджень.

2. Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної АМН України» і є фрагментом НДР: «Вивчити патогенетичну роль порушень імунітету при функціональних та органічних розладах органів травлення у

дітей раннього віку та розробити методи їх аліментарної корекції», № держреєстрації 01.08.Ю001059.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Вперше на основі поглибленого аналізу даних анте- та постнатального періодів життя дітей раннього віку, хворих на ФЗК (функціональний закріп, функціональна діарея) і ХННК, встановлено високий ризик розвитку цієї патології при порушенні принципів раціонального харчування матерів під час вагітності та вигодовування і харчування їх дітей, яке призводить до недостатності та дефіциту омега-3 ДЛ ПНЖК в організмі матері та дитини.

Встановлено, що застосування омега-3 ДЛ ПНЖК жінками в період вагітності та грудного вигодовування зменшує частоту гострих захворювань респіраторної системи, функціональних розладів ШКТ та алергічних захворювань у дітей на першому році життя.

Розширено наукові дані про особливості клінічного перебігу захворювань кишечника у дітей раннього віку. Зокрема, встановлено, що особливістю ХННК є невиразна клінічна симптоматика на ранніх стадіях розвитку, тривалий, схильний до частих рецидивів перебіг, «маскування» симптоматикою функціональних захворювань кишечника. Перебіг ФЗ та ФД характеризується порушеннями характеру випорожнень та поєднанням з іншими функціональними захворюваннями ШКТ.

Вперше встановлені особливості порушення цитопротекторного потенціалу слизової кишечника при ХННК у дітей раннього віку, які характеризуються якісними та кількісними змінами інтестинальних муцинових глікопротеїнів, при цьому відмічається значне підвищення рівня сілової кислоти та її зв'язаних форм, фукози та зниження сульфовмісних компонентів муцинів в копрофільтратах, що свідчить про значні деструктивні зміни преєпітеліальних структур кишечника в умовах хронічного запального процесу в ньому. При ФЗК зміни цитопротекції також мають місце, але ці зміни характеризуються достатнім рівнем компенсаторних синтетичних можливостей до продукції основних компонентів муцинів.

Уточнено наукові дані про те, що при дисбалансі мікробної флори кишечника як при хронічному запальному процесі, так і ФЗК основну роль відіграє стан індигенної мікрофлори (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacterium* spp.), концентрація представників якої в кишечнику значно знижується.

Доповнено наукові дані про те, що у хворих з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним невиразковим колітом має місце неспецифічна активація імунітету, що підтверджується підвищенням експресії прозапальних цитокінів (IL1 β , IL6, IL8, TNF- α) та зниженням протизапальних цитокінів (IL4, IL10) у дітей з ХННК. На відміну від ХННК при ФЗК спостерігається підвищення як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що свідчить про менш виражені імунні зміни.

Вперше надане теоретичне узагальнення та на основі клініко-лабораторних досліджень обґрунтовано використання комплексу препаратів і продуктів функціонального харчування (омега-3 ДЛ ПНЖК, синбіотичної комбінації про- та пребіотиків, L-карнітин, урсодезоксихолева кислота, лактаза) поряд з дієтотерапією.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

В дисертації доведено, що у формуванні як хронічних запальних, так і функціональних захворювань кишечника мають місце одні і ті ж патогенетичні ланки розвитку патології – зміни в системі імунного захисту як в організмі в цілому, так і на локальному рівні, порушення в системі цитопротекції слизової кишечника та обміну жирних кислот, дисбаланс мікробної флори кишечника, при цьому при ХННК такі зміни свідчать про більш глибокі порушення в цих патогенетичних ланках.

Вперше встановлені порушення процесів відновлення преепітеліальних структур слизової кишечника при ХННК, які характеризуються значним пригніченням продукції інтестинального трефоїлового фактору, що підтверджується зниженням його рівня на 38,7 % в умовах значної активації TNF- α . При ФЗК інтестинальний трефоїловий фактор має тенденцію до

підвищення, що свідчить про значний рівень компенсації його синтезу та достатній рівень захисту преєпітеліальних структур кишечника.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Запропонована математична модель прогнозування ФЗК та ХННК, яка дозволяє з імовірністю до 90 % розраховувати ризик розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку та використовувати її в комплексі профілактичних заходів щодо попередження цієї патології, а також алгоритм диференціальної діагностики ФЗК та ХННК.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці та впровадженні нового способу діагностики ураження інтестинального бар'єру на підставі визначення концентрації нейтральних глікопротеїнів, а саме вільних, білковозв'язаних та олігозв'язаних сіалових кислот в копрофільтратах; оцінки порушень ліпідного метаболізму у дітей з захворюваннями ШКТ, що полягає в дослідженні концентрації пальмітинової, стеаринової та олеїнової жирних кислот в сироватці крові та розрахунку співвідношення суми пальмітинової та стеаринової кислот до олеїнової кислоти; методу діагностики органічних захворювань кишечника за допомогою визначення концентрацій компонентів муцинових глікопротеїнів в копрофільтратах.

Запропонована в практику охорони здоров'я система лікувально-профілактичних заходів корекції мікроекологічних, цитопротективних та імунних порушень із застосуванням комплексу препаратів та продуктів функціонального харчування з пре- і пробіотичною дією, мембраностабілізуючими та енергозабезпечуючими властивостями, яка знижує ризик захворюваності дітей на першому році життя, позитивно впливає на перебіг функціональних захворювань (функціональний закріп, функціональна діарея) та хронічний неспецифічний невиразковий коліт, дозволяє скоротити строки лікування та знизити частоту рецидивів цих захворювань.

Результати дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Черкаської, Чернівецької, Тернопільської областей. Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються на

курсах інформації та стажування при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Матеріали дисертації відображені в навчально-методичному посібнику «Гастроентерологія дітей раннього віку» м. Київ, 2010 (під редакцією О.Г. Шадріна, О.М. Муквіч), довіднику дитячого гастроентеролога «Дитячий гастроентеролог» м. Київ, 2011, 2013 (під редакцією М.Ф. Денісової, О.Г. Шадріна).

Пріоритетність досліджень зафіксована у 3 Патентах: 2 Деклараційних Патентах України на корисну модель (Патент 56488 на корисну модель, Україна, МПК А61 В59/00. Спосіб оцінки порушень ліпідного метаболізму у дітей з захворюваннями шлунково-кишкового тракту; Патент №58455 на корисну модель, Україна, МПК А61 В 10/00. Спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру при запальних захворюваннях кишечника у дітей) та 1 Патенті на винахід (Пат. № 97195 на винахід, Україна, МПК, А61 В10/00. Спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру при запальних захворюваннях кишечника у дітей).

6. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертаційній роботі, їх достовірність.

Дисертація Марушко Ростислава Володимировича виконана на сучасному, науково-методичному рівні. У дисертаційній роботі завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені клінічно та статистично. Ступінь обґрунтованості підтверджується застосуванням адекватних, об'єктивних методів обстеження: анкетно-опитувальні, клініко-анамнестичні, лабораторні (загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, бактеріологічні). Проведена математично-статистична обробка даних з використанням стандартних статистичних пакетів, що дає роботі достатній ступінь достовірності.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих дисертантом результатах дослідження, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, змісту роботи. Дані клінічних та

лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині.

Дисертація викладена на 358 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 389 посилань, що займає 39 сторінок. Робота ілюстрована 56 таблицями, 22 рисунками.

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 педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Огляд літератури (1 Розділ дисертації, с. 21-78) - «Функціональні та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку») докладно розкриває сучасні уявлення про етіопатогенез функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку. Наведені дані щодо ролі цитопротекції та інтестинальної мікрофлори в патогенезі та формуванні захворювань кишечника. Викладені сучасні підходи до профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишечника, обґрунтовано використання продуктів функціонального харчування як перспективний напрямок профілактики та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» (с. 78-86) описані дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими автор користувався для вивчення функціональної та органічної патології кишечника у дітей раннього віку. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загально клінічних до інструментальних. Було проведено обстеження 374 дитини віком від дев'яти місяців до трьох років життя, з них 146 дітей з ХННК, 134 дітей з ФЗ, 64 дітей з ФД. Контрольну групу склали 30 практично здорових

дітей того ж віку. Ретроспективні дослідження щодо впливу антенатального та постнатального забезпечення дітей омега-3 ДЛ ПНЖК на їх фізичний розвиток та захворюваність було проведено в дитячих лікувально-профілактичних закладах м. Києва методом анкетування 250 матерів, діти яких досягли віку одного року життя.

У розділі 3 «Клініко-параклінічна характеристика та фактори ризику розвитку функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку» (с. 86-120) автор детально аналізує анте-, пери- та постнатальні фактори ризику розвитку функціональної та органічної патології кишечника у дітей раннього віку, ретельно описана клініко-параклінічна характеристика ХННК, функціонального закрепку та функціональної діареї у обстежених дітей, проводиться аналіз стану мікрофлори кишечника у хворих дітей та стан гепатобіліарної системи як основної супутньої патології функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

У розділі 4 «Особливості вигодовування та харчування дітей з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним невиразковим колітом» (с. 126-143), представлені результати вивчення особливостей вигодовування і харчування хворих дітей, порушення принципів яких є вагомим фактором ризику розвитку захворювань кишечника. Значною проблемою в сучасному харчуванні населення, в тому числі і дитячого, є дефіцит ряду мікронутрієнтів, серед яких до найбільш важливих відносяться ДЛ ПНЖК сімейства омега-3 жирних кислот. В роботі представлені дані впливу анте- та постнатального забезпечення омега-3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами на стан здоров'я дітей раннього віку, показано недостатнє або нерегулярне споживання омега-3 ДЛ ПНЖК (морські продукти, харчові добавки) жінками, а також їх дітьми.

У розділі 5 «Особливості обміну жирних кислот у дітей з функціональним закрепком, функціональною діареєю та хронічним неспецифічним невиразковим колітом» (с. 135-143) представлені результати досліджень обміну жирних кислот, встановлено, що як при функціональній, так

і органічній патології кишечника у дітей раннього віку зміни фракцій жирних кислот та окремих їх представників мають різнонаправлений характер, що може бути використано в якості одного із критеріїв при диференційній діагностиці захворювань кишечника.

У розділі 6 «Характеристика імунологічного статусу дітей з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним невиразковим колітом» (с.153-166) автор аналізує результати імунологічних досліджень сироваткових цитокінів, а також показників місцевого імунітету у дітей раннього віку із захворюваннями кишечника. Проведені дослідження свідчать про те, що цитокіни відіграють роль патогенетичних факторів, які не тільки сприяють розвитку хронічного процесу в слизовій кишечника, але і супроводжують його перебіг. На відміну від ХННК, при ФЗК спостерігаються менш виражені імунні зміни.

Цікавими є результати вивчення трефоїлових факторів в сироватці крові, які відіграють вагомую роль в цитопротекції слизової кишечника. Показано, що при хронічному запальному процесі спостерігається пригнічення синтезу інтестинального трефоїлового фактора, в той час як при ФЗК його адекватне відновлення в організмі забезпечує достатній рівень захисту преєпітеліальних структур кишечника.

У розділі 7 «Особливості цитопротекторного потенціалу кишечника у дітей раннього віку з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника» (с. 166-177) представлені дані особливостей порушення цитопротекторного потенціалу слизової кишечника при ФЗК та ХННК у дітей раннього віку, які характеризуються якісними та кількісними змінами інтестинальних муцинових глікопротеїнів. Показано, що в умовах хронічного запального процесу в кишечнику зміни кількісність та якісного складу муцинів свідчить про значні деструктивні процеси в преєпітеліальних структурах кишечника. При ФЗК зміни цитопротекції також мають місце, але ці зміни характеризуються достатнім рівнем компенсаторних синтетичних можливостей до продукції основних компонентів муцинів.

У розділі 8 «Прогнозування розвитку, диференціальна діагностика та обґрунтування системи лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях кишечника у дітей раннього віку» (с. 177-214), розглядаються питання прогнозування розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку, представлений алгоритм диференціальної діагностики функціональних захворювань кишечника та ХННК, представлено обґрунтування заходів профілактики та комплексу аліментарно-медикаментозного лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку патології кишечника, виявлених у обстежених дітей.

У розділі 9 «Визначення ефективності запропонованого комплексу аліментарно-медикаментозного лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку» (с. 214-271), представлено детальне вивчення ефективності розробленого комплексу аліментарно-медикаментозної корекції лікування функціонального закрєпу, функціональної діареї та ХННК з використанням продуктів функціонального харчування, лікарських засобів та дієтотерапії. Доведено, що ефективність лікування ФЗК і ХННК підтверджується більш швидкими темпами усунення основних проявів захворювань, збільшенням кількості відмінних результатів лікування та зменшенням частоти рецидивів захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Всі отримані результати ретельно обговорюються в заключному розділі дисертації. Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць, в тому числі 27 – у провідних фахових виданнях (з них 12 статей без співавторів, 6 статей у виданнях, які включені до міжнародної наукометричної бази даних CrossRef, 9 статей – в Science Index, 27 статей – в Google Scholar). Матеріали проведених досліджень були опубліковані в науково-практичних збірниках, матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів. Автореферат повністю

відображає зміст дисертаційної роботи та відповідає вимогам ДАК України щодо оформлення авторефератів.

8. Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення:

Оцінюючи зміст, оформлення дисертації, слід підкреслити, що матеріал досліджень, заключна частина, висновки викладені послідовно і логічно, простежується широка літературна обізнаність та наукова ерудиція автора, тому принципів зауважень немає. Однак, ознайомлення з дисертаційною роботою викликало запитання, що потребують обговорення:

1. Під час вивчення ліпідного профілю в сироватці крові у дітей раннього віку автор зробив висновок, що співвідношення НЖК/ПНЖК нижче 2 можна розцінювати як характерне для хронічного запального процесу в слизовій кишечника. На Вашу думку це є специфічним маркером тільки для ХННК, або характерно також для інших запальних захворювань?

2. Обґрунтуйте вибір 8 досліджених цитокінів з панелі імунологічних досліджень. Які закономірності характеризують їх зміни в залежності від тяжкості та перебігу патологічного процесу у дітей?

3. Ви оцінювали імунологічний статус дітей на підставі визначення концентрацій інтерлейкінів в сироватці крові та копрофільтратах. Який метод, на Ваш погляд, є більш інформативним?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дисертації можуть використовуватися в роботі жіночих консультацій, дитячих лікувально-профілактичних закладах різного рівня.

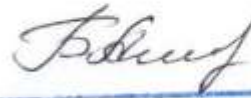
ЗАКЛЮЧЕННЯ

Висока актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень дисертаційної роботи Марушко Ростислава Володимировича «Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку» відповідають вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК

України, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедри педіатричної
гастроентерології і нутріціології
Харківської медичної
академії післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор**



О. Ю. Белоусова

