

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**МАРУШКО РОСТИСЛАВА ВОЛОДИМИРОВИЧА**

«Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань

кишечника у дітей раннього віку», представлену на здобуття

наукового ступеня доктора медичних наук

за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

За останні роки розповсюдженість хронічних захворювань органів травлення серед дітей значно зросла, причому, з кожним роком відмічається неухильне «омолодження» даної патології в педіатричній практиці. Згідно останніх літературних даних суттєве місце серед гастроентерологічних захворювань у дітей раннього віку займає патологія кишечника, зокрема, функціональні та запальні захворювання кишечника, серед яких найбільш розповсюдженими є функціональний закреп та функціональна діарея, а також, виділений нещодавно, як самостійна нозологічна одиниця – хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК). На сьогоднішній день, завдяки проведеним науковим дослідженням в галузі дитячої гастроентерології, досягнуто значного прогресу у розумінні патофізіологічних механізмів розвитку функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей на молекулярно-біологічному рівні. Зокрема, розвиток запального процесу в кишечнику розглядається, як процес дисрегуляції імунної відповіді на рівні слизової кишечника, пов'язаної з порушеннями функції епітеліального бар'єру та локальної імунної системи, що супроводжується гіперпродукцією цитокінів, факторів росту та молекул адгезії і призводить до поступової деструкції тканин шлунково-кишкового тракту. Важливу роль в даному патологічному процесі на думку багатьох вчених відіграють також дисбіотичні зміни мікробіоти кишечника, які здатні

активувати імунні механізми інативного імунітету та сприяють зниженню захисних властивостей слизової кишкової у дітей. Саме сукупність порушень імунологічної реактивності організму разом зі зниженням цитопротекторних властивостей слизової кишкової та дисбалансом кишкової мікрофлори на фоні успадкованої генетичної схильності, розглядається, як основний механізм патогенезу функціональних та органічних захворювань кишкової у дітей, проте, взаємозв'язок між цими процесами в педіатричній практиці на сучасному етапі вивчений недостатньо.

Не менш важливою проблемою сучасної дитячої гастроентерології залишаються питання профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишкової, особливо у дітей раннього віку. Адже, існуючий на сьогоднішній день комплекс лікувально-профілактичних заходів хвороб кишкової у дітей носить переважно симптоматичний характер, що призводить до підвищення частоти рецидивуючого перебігу захворювання та ранньої хронізації патології. В останні роки в якості засобів профілактики та терапії гастроентерологічних захворювань все більша увага приділяється використанню препаратів та продуктів функціонального харчування, дія яких здатна позитивно впливати на основні патогенетичні механізми розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту. Проте, на сьогоднішній день існує невелика кількість літературних даних щодо клінічного впливу продуктів функціонального харчування в комплексній терапії функціональних та органічних захворювань кишкової в педіатричній практиці. Саме тому, дисертаційна робота Марушко Ростислава Володимировича, метою якої є підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишкової у дітей раннього віку шляхом розробки системи заходів їх прогнозування, а також удосконалення аліментарної і медикаментозної корекції є актуальною та дуже своєчасною.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної АМН

України» «Вивчити патогенетичну роль порушень імунітету при функціональних та органічних розладах органів травлення у дітей раннього віку та розробити методи їх аліментарної корекції», № державної реєстрації 01.08.Ю001059.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 374 дітей віком від дев'яти місяців до трьох років життя, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку. Серед обстежених було 146 дітей з верифікованим ХННК та 198 дітей з функціональними захворюваннями (ФЗ) кишечника – 134 дитини з функціональним закрепом та 64 дітей з функціональною діареєю. Групу контролю склали 30 практично здорових дітей відповідного віку.

**Наукова новизна** даної роботи полягає у комплексному підході до прогнозування розвитку, особливостей діагностики та розробці нових ефективних лікувально-профілактичних заходів щодо впливу на основні патогенетичні механізми формування кишкової патології у дітей раннього віку.

Вперше завдяки поглибленому комплексному клініко-лабораторному дослідженню проаналізовано та доведено спільні шляхи формування патогенетичних ланок функціональної та органічної патології кишечника у дітей, які базуються на негативних змінах в системі імунного захисту, порушенні нормальних цитопротективних властивостей слизової оболонки та обміну жирних кислот на фоні дисбалансу мікрофлори кишківника.

Автором також проведена комплексна оцінка основних факторів ризику, які можуть виступати в якості важливих предикторів формування функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей та доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу даної патології в ранньому дитячому віці.

Вперше проаналізовано та встановлено вагомі відмінності у порушенні цитопротекторного потенціалу слизової оболонки кишечника та змінах цитокінового профілю у дітей раннього віку, які страждають на функціональну та органічну патологію кишечника.

Дисертантом, на основі встановлених взаємозв'язків між основними ланками патогенезу, обґрунтовано та створено нові підходи до діагностики, прогнозування розвитку та терапевтичної корекції функціональних і запальних захворювань кишечника, що значно підвищує ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку.

**Практична значимість** роботи полягає у розробленій та запропонованій автором моделі математичного прогнозування, яка дає можливість своєчасно проводити скринінг та формувати групи ризику розвитку функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Надзвичайно важливим для практичної охорони здоров'я є також розроблений дисертантом новий спосіб діагностики органічної патології кишечника у дітей раннього віку за допомогою визначення концентрації компонентів муцинових глікопротеїнів в копрофільтратах, які дозволяють оцінити ступінь пошкодження слизового бар'єру при неспецифічному невиразковому коліті.

Не менш вагомим для практики лікаря-педіатра є створений алгоритм диференційної діагностики хронічного неспецифічного невиразкового коліту та функціональних захворювань кишечника у дітей, який рекомендований для використання в закладах первинної медичної допомоги та спеціалізованих гастроентерологічних відділеннях педіатричного профілю.

А застосування розробленого автором комплексу профілактично-лікувальних заходів функціональних та органічних захворювань кишечника із додатковим застосуванням препаратів та продуктів функціонального харчування, який показав виражену клінічну ефективність, дозволить в

майбутньому знизити ризик захворюваності, скоротити термін лікування та частоту рецидивів даної патології у дітей раннього віку.

Результати дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Черкаської, Чернівецької, Тернопільської областей. Матеріали дисертації також 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. Денисової, О.Г. Шадріна).

**Оцінка змісту роботи та її завершеності.** Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 389 джерел (із них 211 – латиницею). Текст дисертації ілюстровано 56 таблицями та 22 рисунками.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років. В даному розділі дисертантом викладено сучасний погляд на епідеміологічні аспекти та етіопатогенетичні особливості розвитку функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей. Особливої уваги на сьогоднішній день заслуговує концепція взаємозв'язку між функціональною незрілістю кишечника у дітей раннього віку, станом інтестинальної мікрофлори та становленням захисного слизового бар'єру. Багатьма науковими дослідженнями доведено, що інтестинальна мікрофлора здатна впливати на слизовий бар'єр кишечника через стимуляцію продукції біоактивних факторів або опосередковано через активацію імункомпетентних клітин організму. Автором окремо акцентовано увагу на недостатньо визначених механізмах взаємодії між мікробіоценозом кишечника, преепітеліальним слизовим бар'єром та окремими ланцюгами

інативного імунітету, особливо, у дітей раннього віку, які мають функціональну та запальну патологію кишечника. В даному розділі дисертант також детально висвітлює сучасні підходи до лікування та профілактики функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей, зауважуючи при цьому, що не дивлячись на постійно зростаючий арсенал медикаментозних засобів, рівень даної патології в педіатричній практиці постійно зростає, що обумовлює необхідність пошуку нових шляхів патогенетичної терапії.

При написанні розділу автором був проведений детальний аналіз наукової літератури та акцентована увага на невирішених питаннях у вивченні даної проблеми. В огляді літератури автор показав глибоке розуміння методів діагностики патології кишечника у дітей раннього віку та висвітлив недосконалість сучасних лікувально-профілактичних заходів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, сучасні критерії верифікації неспецифічного невиразкового коліту та функціональної патології кишечника у дітей раннього віку, характеризує застосовані при обстеженні хворих основні клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та імунологічні методи обстеження. Особливої уваги заслуговують методи оцінки стану слизового бар'єру кишечника у дітей, проведені шляхом визначення концентрації сіалових кислот та їх зв'язаних форм, фукози та сульфоглікопротеїнів у копрофільтратах. Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети. Застосовані методи параметричної та непараметричної статистики, кореляційного та дискримінантного аналізу. Всі обрані методи адекватні меті та завданням дисертаційної роботи. Проте, на наш погляд даний розділ варто було б дещо розширити, доповнивши його більш детальною інформацією щодо характеристики терапевтичних схем, які застосовувались у дітей, що отримували стандартне протокольне лікування та модифіковану терапію з використанням аліментарно-медикаментозної корекції.

У 3 розділі «Клініко-параклінічна характеристика та фактори ризику розвитку функціональних та органічних захворювань у дітей раннього віку» проаналізовані вікові, статеві та нозологічні особливості груп обстежених дітей. В даному розділі дисертант детально висвітлює основні фактори ризику та особливості клінічного перебігу функціональних захворювань кишечника та хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку. Особливої уваги також заслуговують дослідження по визначенню мікробного пейзажу у дітей з функціональними захворюваннями кишечника та ХННК, які виявили значні порушення мікробіоценозу, найбільш виражені у хворих на хронічний невиразковий коліт. Причому, у даної категорії дітей відмічалось зниження абсолютної кількості саме захисної мікрофлори. Отримані результати дослідження в черговий раз підтверджують провідну роль складу індигенної мікрофлори у формуванні дисбактеріозу та патогенетичних механізмів розвитку захворювань кишечника.

Позитивним здобутком даного розділу є також аналіз стану гепатобіліарної системи у дітей раннього віку з функціональною та органічною патологією кишечника. Автор окремо акцентує увагу на тому факті, що зниження детоксикаційної функції мікрофлори при дисбактеріозі кишечника збільшує навантаження на ферментативні системи печінки, сприяючи виникненню в ній метаболічно-структурних змін та функціональних порушень. На нашу думку, даний підрозділ варто було б доповнити дослідженням біохімічного складу крові, який би дозволив краще виявити порушення функції печінки у дітей з органічною та функціональною патологією кишечника, як на початку обстеження, так і в динаміці проведеного лікування, особливо, на фоні застосування модифікованої аліментарно-медикаментозної корекції.

4 розділ дисертаційного дослідження присвячений вивченню особливостей вигодовування та харчування дітей раннього віку з ХННК та функціональними захворюваннями кишечника. Результати даних досліджень

наглядно демонструють, що діти раннього віку, які страждали на функціональну та органічну патологію кишечника мали досить високу частоту погрішностей вигодовування та харчування, яка вірогідно різнилася з показниками здорових дітей. Дані погрішності полягали у штучному вигодовуванні з самого народження, яке відмічалось майже у чверті обстежених (20,3%), порушенні правил та строків введення першого прикорму (47,7%), ранньому переході на штучне вигодовування (66,0%) та частому споживанні неадаптованих молочних сумішей після одного року життя (92,1%). На нашу думку інформацію, яку отримав при проведенні дослідження автор, можна було не виділяти в окремий розділ, а додати до факторів ризику, які визначалися та детально описувалися в матеріалах 3 розділу дисертаційної роботи.

У 5 розділі власних досліджень автор проводить визначення обміну жирних кислот при функціональних захворюваннях кишечника та ХННК. Згідно отриманих результатів всі пацієнти з патологією кишечника мали негативні зміни в ліпідному спектрі крові порівняно зі здоровими дітьми, причому, найбільш виражені прояви спостерігалися при хронічному запальному процесі в кишечнику у хворих на ХННК. Зміни фракцій жирних кислот мали досить різнонаправлений характер у дітей з ФЗ кишечника та ХННК, що дозволило дисертанту використати дані показники в якості одного з маркерів диференціальної діагностики функціональної та органічної патології кишечника. Так, згідно отриманих даних, значення показника співвідношення насичених жирних кислот до ненасичених жирних кислот (НЖК/ПНЖК) нижче 2 можна розцінювати, як характерний маркер вираженого запального процесу в кишечнику.

Автор також звертає увагу на той факт, що збільшення рівня поліненасичених жирних кислот відбувається переважно за рахунок омега-6 ПНЖК, що свідчить про виражений прозапальний потенціал жирового спектру крові у дітей з патологією кишечника та може бути наслідком нераціонального сучасного харчування, яке характеризується відсутнім



дефіцитом омега-3 ПНЖК. Таким чином, дисертант обумовлює необхідність проведення корекції виявленого дисбалансу в обміні жирних кислот у дітей із захворюваннями кишечника, зокрема, за рахунок продуктів функціонального харчування.

6 розділ власних досліджень здобувач присвятив характеристиці імунного статусу у дітей із захворюваннями кишечника. Суть даного розділу полягає у проведенні поглибленого дослідження по визначенню експресії цитокінів у дітей з ФЗ кишечника у порівнянні з особливостями імунних реакцій при хронічному запальному процесі в кишечнику. Отримані результати показали, що як при ФЗ кишечника, так і при ХННК має місце підвищення рівня прозапальних цитокінів, більш виражене у дітей з органічною патологією. На перевагу даним результатам, зміни рівня протизапальних цитокінів у обстежених дітей були нерівнозначні – при ХННК відмічалось суттєве зниження рівня їх концентрації, тоді як, при ФЗ кишечника експресія протизапальних цитокінів в організмі, навпаки, є підвищеною. Дисертант обґрунтовано інтерпретує отримані результати більш сприятливими змінами та адекватній реакції імунної системи при функціональних захворюваннях кишечника у дітей.

7 розділ власних досліджень характеризує зміни цитопротекторного потенціалу кишечника у дітей з функціональними захворюваннями та ХННК. Оцінку стану слизового бар'єру кишечника автор проводить шляхом визначення концентрації структурних компонентів глікопротеїнів в копрофільтратах, вихід яких в порожнину кишечника є результатом розпаду та відновлення слизового прошарку.

Отримані результати мають безумовно велику наукову цінність та наглядно показують, що порушення якості преепітеліального бар'єру відмічається як при функціональній, так і при органічній патології кишечника, але у дітей з функціональними захворюваннями ці зміни мають менш виражений характер. Діти раннього віку з ХННК мають найбільш негативні зміни концентрації основних муцинових глікопротеїнів в

копрофільтрах, які свідчать про значні деструктивні процеси в слизовій оболонці кишечника та напруженість механізмів відновлення преепітеліальних структур.

У 8 розділі власних досліджень автор демонструє створену в ході роботи математичну модель прогнозування розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку. Дисертант, шляхом дискримінантного аналізу, дослідив та виділив найбільш вагомі предиктори ризику розвитку патології кишечника та розробив спеціальні формули за допомогою яких з ймовірністю більше 95% можна прогнозувати виникнення ХННК та ФЗ кишечника у дітей раннього віку. Для кращого розуміння суті даної прогностичної моделі в розділі наведено два клінічних приклади, які наглядно демонструють методику проведення розрахунку.

В даному розділі дисертант також представляє розроблені в ході дослідження критерії диференціальної діагностики ХННК та ФЗ кишечника та розмірковує про необхідність удосконалення заходів профілактики та аліментарно-медикаментозної корекції даної патології у дітей раннього віку.

9 розділ власних клінічних досліджень присвячений визначенню ефективності запропонованого комплексу аліментарно-медикаментозного лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку. В даному розділі автор наводить дані щодо розподілу дітей на групи спостереження, при цьому, основна група пацієнтів отримувала стандартне протокольне лікування ХННК та ФЗ кишечника, а група порівняння отримувала удосконалену терапію з додаванням до лікування розробленої аліментарно-медикаментозної корекції. Результати дослідження показали, що діти раннього віку, які страждали на функціональну та органічну патологію кишечника, на фоні застосування удосконаленої терапії характеризувалися не лише більш позитивною динамікою зникнення основних клінічних симптомів захворювання, але й мали кращі показники відновлення стану слизової оболонки кишечника згідно даних ендоскопічного обстеження. Крім того, застосування удосконаленої терапії з використанням препаратів та

продуктів функціонального харчування сприяло значним позитивним змінам ліпідного спектру крові, імунологічного статусу та нормалізації балансу кишкової мікрофлори, що підтверджує позитивний вплив розробленого терапевтичного комплексу на основні ланки патогенезу захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Бажаним доповненням даного розділу, на наш погляд, стали б наведені автором клінічні приклади із історій виписок обстежених пацієнтів з ХННК та функціональними захворюваннями кишечника, які б дали можливість більш наглядно продемонструвати клінічну направленість роботи.

У 10 розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз власних досліджень та теоретично обґрунтовує новий підхід до своєчасної діагностики, профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку. На наш погляд, автору не слід детально повторювати вище викладені результати, які представлені в попередніх розділах, а більше уваги слід приділити критичному, полемічному осмисленню взаємовідношень результатів власних досліджень в порівнянні з даними інших авторів, викладених у наукових джерелах.

Всі розділи викладені логічно, конкретно, узгоджуються з поставленими завданнями, супроводжуються осмисленим аналізом.

**Висновки та практичні рекомендації** сформульовані грамотно та відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам.

За темою дисертації опубліковано 47 наукових праць, з яких 27 – у провідних наукових фахових виданнях (з них 12 статей без співавторів, 6 статей у виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази даних CrossRef, 9 статей – в Science Index, 27 статей – Google Scholar) в яких, як і в авторефераті, висвітлені основні положення, що виносяться на захист. Отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід.

**Недоліки, зауваження і побажання.** Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації досліджень, проведених у рецензованій дисертаційній роботі, немає. Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів та зроблених автором узагальнень.

**У процесі ознайомлення із дисертаційною роботою виникло ряд запитань:**

1. Чи визначали Ви кореляційні взаємозв'язки між концентрацією структурних компонентів муринових глікопротеїнів, які Ви позиціонуєте в якості маркерів диференціальної діагностики функціональних і запальних захворювань кишечника, та характером змін слизової оболонки кишечника за даними ендоскопічного дослідження?

2. Чи проводилося визначення специфічності та чутливості розробленої Вами математичної моделі прогнозування розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку?

3. Які принципові відмінності запропонованої Вами комплексної реабілітаційної терапії функціональних захворювань кишечника та ХННК від загальноприйнятого протокольного лікування у дітей?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Марушко Ростислава Володимировича «Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю, а також висновками, що випливають із змісту роботи, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливу

проблему сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку.

Дисертація Марушко Ростислава Володимировича «Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку» повністю відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а саме п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Завідуюча кафедрою педіатрії №2

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,

доктор медичних наук, професор

Т.О. КРЮЧКО

Підпис доктора медичних наук, професора Т.О.Крючко, засвідчую.

Вчений секретар

доцент



В.Л. ФЛАТОВА