

## Відгук

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Тяжкої Олександри Василівни на дисертаційну роботу Марушко Ростислава Володимировича “Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку”, подану до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д.26.553.01 при Державній установі “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України” на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10—педіатрія.**

**Актуальність теми дисертації.** Гастроентерологічна патологія у зв’язку із її поширеністю та суттєвим негативним впливом на стан здоров’я є однією з актуальних проблем медицини і в тому числі педіатрії. Відомо, що у дітей раннього віку часто спостерігаються функціональні розлади травної системи, на тлі яких під впливом багатьох негативних чинників може формуватися хронічна патологія в тому числі функціональні та запальні захворювання кишечника. Водночас спостереження свідчать, що функціональні захворювання кишечника у дітей раннього віку є факторами ризику у формуванні органічної шлунково-кишкової патології в подальші вікові періоди. У зв’язку з цим уточнення етіології і механізмів розвитку функціональних захворювань кишечника та пошуки ефективних заходів для їх профілактики і лікування мають суттєве значення.

Особливу увагу серед захворювань кишечника привертає хронічний неспецифічний невиразковий коліт, що супроводжується значними морфологічними змінами і досить часто несвоєчасно діагностується та значно погіршує розвиток дітей. Лікувальн-профілактичні заходи для дітей з цією патологією потребують подальшого удосконалення при поглибленому вивченні патогенетичних механізмів цієї патології.

Зважаючи на вище зазначене, дисертаційна робота Марушко Р.В. є актуальною, оскільки її метою є підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку на підставі уточнення клініко-параклінічних особливостей перебігу, імунологічної реактивності організму, обміну жирних кислот, цитопротективних властивостей кишечника.

Дана дисертаційна робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» за темою «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.Ю0010.59).

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі проведених досліджень дисертатном отримано нові дані стосовно причин виникнення патогенетичних механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу функціональних захворювань кишечника ( функціональний закреп, функціональна діарея) і хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку та розроблено і обгрунтовано алгоритм лікування даної категорії дітей.

Встановлено високий ризик розвитку цієї патології при порушенні принципів раціонального харчування матерів під час вігтності , наявності у них екстрагенітальної патології, патологічних пологів, обтяженої спадковості по шлунково-кишковій патології, неадекватного вигодовування та харчування дітей.

Вперше встановлено, що у формуванні хронічних запальних та функціональних захворювань кишечника мають місце одні і тіж патогенетичні механізми розвитку – зміни в імунній системі, порушення цитопротекції слизової кишечника, дисбаланс мікробної флори кишечника, порушення обміну жирних кислот.

Вперше виявлено особливості порушення цитопротекторного потенціалу слизової кишечника при хронічному невиразковому неспіцкфічному коліті у дітей раннього віку, що проявлялись якісними і кількісними змінами інтестинальних муцинових глікопротеїнів. Встановлено порушення процесів оновлення преепітеліальних структур слизової кишечника при даній патології, а при функціональних захворюваннях кишечника названі структури були в межах компенсаторних показників.

Дисертантом уточнено дані про те, що при дисбалансі мікробної флори кишечника при хронічному запальному процесі і функціональних захворюваннях основну роль відіграє стан індигенної мікрофлори, кількість якої при цьому значно знижується.

Доповнено наукові дані про те, що у дітей з функціональними і запальними захворюваннями кишечника має місце різного ступеня неспецифічна активація імунітету. Суттєво розширено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу захворювань кишечника у дітей раннього віку, що має діагностичне і прогностичне значення. Доведено, що вживання омега-3 ДЛПНЖК жінками в період вагітності і грудного вигодовування сприяє зменшенню частоти виникнення ускладнень вагітності і пологів, підвищує ефективність лактаційної функції у жінок.

На основі результатів клініко-лабораторних досліджень обґрунтовано і застосовано ефективний лікувально-аліментарний комплекс для дітей раннього віку з функціональними та запальними захворюваннями кишечника.

**Практичне значення отриманих результатів роботи.** Дисертантом розроблено та запропоновано для практики модель математичного прогнозування, яка сприяє визначенню ризику виникнення функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку, своєчасному проведенню діагностики і лікувально-профілактичних заходів.

На основі проведених досліджень розроблено новий спосіб діагностики ураження інтестинального бар'єру, який полягає у визначенні концентрації нейтральних глікопротеїнів у копрофільтратах; розроблено спосіб оцінки порушень ліпідного метаболізму у дітей з порушеннями кишечника; розроблено метод діагностики органічних захворювань кишечника за допомогою вивчення концентрації компонентів муцинових глікопротеїнів у копрофільтратах; обґрунтовано і вивчено ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для дітей раннього віку з метою профілактики і лікування функціональних і запальних захворювань кишечника.

Результати даного дослідження достатньо широко впроваджені в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Основні положення даної дисертаційної роботи обґрунтовані фактичними даними, які отримані автором за допомогою проведених досліджень з використанням досить інформативних методів дослідження, в числі яких анкетно-опитувальні, клінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, бактеріологічні, статистичні методи. Для вирішення поставлених завдань дисертантом було обстежено 374 дитини віком від 9 місяців до 3 років життя, з них 146 дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом, 134 дитини з функціональним закрепом і 64 дитини з функціональною діареєю. Групу контролю склали 30 здорових дітей аналогічного віку. Для встановлення діагнозів нозологічних форм в роботі використані сучасні класифікації.

Ретроспективні дослідження щодо впливу антенатального та постнатального забезпечення дітей омега-3 ДЛПНЖК на їх фізичний розвиток та захворюваність було проведено методом анкетування 250 матерів, діти яких досягли однорічного віку.

Отримані в результаті проведених досліджень дані ретельно проаналізовані. В роботі використано сучасні методи статистичної обробки отриманих даних.

**Публікації та обсяг роботи.** Основні положення даної дисертаційної роботи висвітлені в 47 наукових публікаціях, з них 27 - у фахових виданнях.

За результатами проведених досліджень отримано 2 патенти на корисну модель і 1 – на винахід.

Матеріали дисертації достатньо оприлюднені на симпозиумах, конгресах та науково-практичних конференціях різного рівня, які проводились впродовж 2009-2014 років.

Методична побудова дисертації зауважень не викликає. Дисертація написана за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів, вона складається із вступу, аналітичного огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, 11 висновків і 7 практичних рекомендацій. Дисертацію викладено на 358 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 56 таблицями, 22 рисунками. Список літератури налічує 389 джерел.

### **Характеристика роботи по розділах.**

**У вступі** обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету і задачі, наукову новизну і практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача.

**Розділ 1.** присвячений аналітичному огляду літератури ( викладений на стор.21-77) дає ґрунтовне уявлення про сучасний стан вивчення проблеми патології кишечника, зокрема щодо функціональних та хронічних запальних захворювань, їх поширеності, причин розвитку, клінічних проявів, значення фізіологічної незрілості організму дитини. Автором приділено достатню увагу розгляду даних літератури щодо етіології і проявів функціонального закрепту, функціональної діареї та хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку. Аналізуючи існуючі дані літератури, автор виділяє комплекс невирішених і актуальних питань з даної проблеми.

**Розділ 2** « Матеріали та методи досліджень» ( викладений на стор. 78-85) містить дані про кількість обстежуваних дітей з різними формами захворювання кишечника та коротку інформацію про застосовувані в процесі виконання роботи методи дослідження в тому числі і статистичні. В розділі описаний запропонований дисертантом алгоритм аліментарно-медикаментозної корекції лікування дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом та

функціональними захворюваннями кишечника, приведено алгоритм оцінювання ефективності застосованої терапії. Застосовані методи дослідження адекватні для вирішення поставленої мети і завдань роботи. Обсяг спостережень достатній.

**Розділ 3.** «Клініко-параклінічна характеристика та фактори ризику розвитку функціональних та органічних захворювань кишечника у дітей раннього віку» ( викладений на стор. 86-125) містить детальний аналіз анте-, пери- та постнатальних факторів ризику розвитку функціональної та органічної патології кишечника у обстежуваних дітей. Автором доведено, що розвиток цієї патології спостерігається переважно у дітей з обтяженим анте- та перинатальним анамнезом. В окремому підрозділі приведена інформація про клініко-параклінічні особливості хронічного неспецифічного невиразкового коліту, функціонального закрепу та функціональної діареї у спостережуваних хворих дітей, чітко виділені основні клінічні прояви при цих захворюваннях. Звернена увага на високий відсоток хворих з проявами супутніх захворювань у дітей ( гіпотрофія, рахіт, анемія та ін.) в залежності від важкості перебігу хронічного неспецифічного невиразкового коліту. Відмічено також, що найчастішою супутньою патологією при функціональних захворюваннях кишечника є функціональні розлади жовчного міхура, що може бути проявом загального порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Вивчивши клініко-лабораторні особливості функціональних захворювань кишечника та хронічного неспецифічного невиразкового коліту, дисертант робить висновок про те, що перебіг цих захворювань має багато спільного в клінічній картині, що потребує ретельної диференціальної діагностики для встановлення відповідного діагнозу.

Окремим підрозділом представлені дані щодо стану мікрофлори кишечника у спостережуваних дітей і зроблено висновок про те, що у хворих з функціональними і запальними процесами кишечника відмічено суттєві порушення мікробіоти кишечника, що підтверджує необхідність нормалізації мікрофлори кишечника з метою покращення його різнобічних функцій.

В окремому підрозділі представлені дані про стан гепатобіліарної системи у обстежуваних автором дітей з функціональною та органічною патологією кишечника. Підтверджено високу частоту поєднаної патології гепатобіліарної системи та кишечника. Зроблено висновок про необхідність корекції порушень цієї системи у хворих дітей з патологією, що вивчалась автором.

**Розділ 4** «Особливості вигодовування та харчування дітей з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним

виразковим колітом» (викладений на стор.126-142) висвітлює дані, які показують, що у більшості хворих дітей мало місце пізнє прикладання до грудей матері, раннє переведення на штучне вигодовування, нераціональне введення пригодовувань відносно терміну та якості, неоптимальне харчування після одного року, що поза сумнівом негативно вплинуло на морфо-функціональне становлення шлунково-кишкового тракту.

В окремому підрозділі подано дані щодо впливу анте- та постнатального забезпечення омега-3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами на стан здоров'я дітей раннього віку. Зроблено висновок про те, що споживання вагітними жінками продуктів, багатих омега-3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами покращило їх стан здоров'я, сприяло оптимальній лактації, та позитивному впливу на стан здоров'я дітей раннього віку.

**Розділ 5.** « Особливості обміну жирних кислот у дітей з функціональним закрепом, функціональною діареєю та хронічним неспецифічним невиразковим колітом» ( представлений на стор. 143-152) висвітлює дані щодо жирно-кислотного профілю у цих категорій дітей – з функціональним закрепом ліпідний профіль вивчено у 51 дитини, з функціональною діареєю – у 48 дітей, з хронічним неспецифічним невиразковим колітом - у 53 дітей. Порушення жирно-кислотного обміну виявлено у всіх 3 груп дітей, однак більш вираженими вони були у хворих з хронічним неспецифічним невиразковим колітом, при цьому зміни фракцій жирних кислот при функціональних захворюваннях і хронічному неспецифічному невиразковому коліті мали різнонаправлений характер, що на думку дисертанта може бути використано для диференціальної діагностики захворювань кишечника. З огляду на отримані дані дисертант приходить до висновку про те, що порушення обміну жирних кислот є однією з патогенетичних ланок, які відграють суттєву роль у формуванні та перебігу кишкової патології, і це свідчить про необхідність корекції дисбалансу в обміні жирних кислот.

**Розділ 6** «Характеристика імунологічного статусу дітей з функціональними захворюваннями кишечника та хронічним неспецифічним невиразковим колітом» (викладений на стор. 153-165) містить дані щодо цитокінового профілю у спостережуваних дисертантом дітей (145) з функціональним закрепом, функціональною діареєю і хронічним неспецифічним невиразковим колітом. Проведеними дослідженнями виявлено зв'язок між змінами цитокінового профілю та порушеннями балансу кишкової мікрофлори. Встановлено значно вищі показники цитокінів у дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом у порівнянні з даними хворих з функціональними захворюваннями кишечника. Вивчення рівня секреторного

імуноглобуліна А виявило більш низькі показники у хворих з хронічним неспецифічним невиразковим колітом, що підтвердило думку про суттєве порушення місцевого імунітету при хронічних запальних захворюваннях кишечника у дітей.

**Розділ 7.** «Особливості цитопротекторного потенціалу кишечника у дітей раннього віку у дітей з функціональними та хронічними запальними захворюваннями кишечника» ( викладений на стор. 166-176) висвітлює дані щодо показників вільної сіалової кислоти, її білковозв'язаної та глікозв'язаної форм, а також дані щодо концентрації вільної та загальної фукози, сульфоглікопротеїнів і білку сульфоглікопротеїнів в копрофільтратах обстежуваних дітей. На основі отриманих даних дисертантом зроблено висновок про те, що у дітей раннього віку при функціональних захворюваннях кишечника і особливо при хронічному невиразковому неспецифічному коліті відбуваються порушення преєпітеліального слизового бар'єру, що свідчить про деструктивні зміни його метаболізму.

**Розділ 8** «Прогнозування розвитку, диференціальна діагностика та обґрунтування системи лікувально-профілактичних заходів при захворюваннях кишечника у дітей раннього віку» ( викладена на стор. 117-213) містить дані, на основі яких запропонована анкета з бальною оцінкою чинників ризику розвитку захворювань кишечника у дітей раннього віку. В 2 підрозділі даного розділу подано інформацію стосовно диференціальної діагностики функціональних захворювань кишечника та хронічного неспецифічного невиразкового коліту, приведено розроблений автором алгоритм диференціальної діагностики цих захворювань. Третій підрозділ восьмого розділу присвячений обґрунтуванню профілактичних заходів та комплексу аліментарно-медикаментозного лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку. На основі отриманих даних запропоновано алгоритм аліментарно-медикаментозного лікування з врахуванням патогенетичних механізмів формування патології кишечника у дітей. Підрозділ високоінформативний, однак перевантажений даними літератури.

**Розділ 9.** «Визначення ефективності запропонованого комплексу аліментарно-медикаментозного лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку» ( викладений на стор. 214-270) містить дані щодо ефективності запропонованого аліментарно-медикаментозного комплексу при лікуванні хронічного неспецифічного невиразкового коліту, функціонального закрепку та функціональної діареї у спостережуваних дітей. Зокрема оцінка ефективності застосованого лікувального комплексу проведена у 114 дітей із хронічним неспецифічним невиразковим колітом, у 108 дітей із функціональним закрепком та 64 дітей із функціональною діареєю. В розділі детально висвітлені

особливості лікувального комплексу залежно від нозології, обґрунтовано застосування кожного з засобів проведеного аліментарно-медикаментозного лікування, зроблена оцінка ефективності комплексної терапії на основі порівняння клініко-лабораторних даних хворих основних і контрольних груп.

**Розділ 10.** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (викладений на стор. 271-312) висвітлює підсумкові дані, отримані при виконанні даної дисертаційної роботи. Автор змістовно та доказово пояснює найбільш важливі факти і положення проведеного дослідження, обґрунтовує розроблену математичну модель прогнозування розвитку функціональних та запальних захворювань кишечника у дітей раннього віку, приводить алгоритм диференціальної діагностики цих захворювань, обґрунтовує запропоновану систему лікувально-профілактичних заходів для даної категорії дітей і показує ефективність проведеної терапії.

**Висновки і практичні рекомендації** відповідають меті і задачам дослідження, випливають із суті проведеної роботи, мають вагомe теоретичне і практичне значення.

**Відповідність автореферату змісту дисертації.** Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, у достатньому обсязі відтворює матеріали і результати роботи, відповідає вимогам ДАК МОН України.

Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно. Суттєвих зауважень щодо змісту дисертації немає.

Зауваження, що виникли під час рецензування дисертації:

1. При викладенні результатів власних досліджень приведено дещо забагато даних літератури, внаслідок чого є зайві повторення інформації.
2. В тексті дисертації мають місце стилістичні і лінгвістичні помилки.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. З огляду на відомі дослідження щодо негативного впливу тютюнового диму на різні системи організму дітей, яка кількість спостережуваних дітей були пасивними курцями?
2. Яка Ваша думка щодо ураження гепатобіліарної системи – чи це ураження є первинним чи вторинним?
3. Як Ви пояснюєте зниження рівня секреторного імуноглобуліна А у дітей з функціональними захворюваннями кишечника?
4. Чим Ви пояснюєте підвищений рівень сіалової кислоти та фукози при хронічному закріпі у обстежуваних дітей?



5. Обґрунтуйте, будь ласка, застосування урсофалька в лікувальному комплексі спостережуваних Вами дітей?

### Висновок

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової проблеми педіатрії щодо причин розвитку, патогенетичних механізмів формування, особливостей клінічних проявів, діагностики та лікувально-профілактичних заходів при функціональних та запальних захворюваннях кишечника у дітей раннього віку.

Дисертаційна робота Марушко Ростислава Володимировича «Прогнозування, діагностика, профілактика та лікування захворювань кишечника у дітей раннього віку», є завершеним науковим дослідженням, яке має вагомим значення для педіатричної науки і практики, містить нові важливі науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну науково-практичну проблему сучасної педіатрії та дитячої гастроентерології щодо підвищення якості діагностики і ефективності лікування та профілактики хронічного неспецифічного невиразкового коліту, функціонального закрепку та функціональної діареї у дітей раннього віку .

За актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота відповідає вимогам пункту 10 постанови Кабінету Міністрів України «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» від 24.07.2013р. № 567, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

Доктор медичних наук, професор

О. В. Тяжка

Підпис д.м.н., професора Тяжкої О.В.

Засвідчую

Вчений секретар НМУ

к.мед.н.

В.В. Сулік

