

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Токарчук Надії Іванівни, професора кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертацію **Дроник Тетяни Анатоліївни на тему: «Оптимізація катамнестичного спостереження та реабілітації дітей раннього віку з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології»**, представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду Д 76.600.02 при Буковинському державному медичному університеті на здобуття ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – “педіатрія”.

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

Демографічна криза в Україні: виклик був очевидним ще до початку повномасштабної війни, натомість військові дії лише поглибили проблему. Мова йде не лише про значне зниження народжуваності через економічну та політичну нестабільність, великою проблемою є вплив війни на надзвичайно велику кількість передчасних пологів.

Проблема передчасного народження залишається актуальною медико-соціальною проблемою в Україні. На сьогодні Україна має одну з найгірших характеристик щодо народжуваності, що є «відлунням» війни, соціальних катаклізмів. За даними ВООЗ можна стверджувати, що проблеми поспішайок займають передові позиції у галузі неонатологічних досліджень та перинатальної допомоги - щороку передчасно народжується 4-12 % новонароджених дітей, залежно від рівня розвитку країни та можливостей виходжування. Метою даного дисертаційного дослідження було заявити про існуючу проблему в суспільстві, про необхідність вирішення нагальних завдань, з якими стикаються лікарі та сім'ї з недоношеними дітьми, допомогти знайти їм підтримку і розуміння, інформувати суспільство про наслідки передчасних пологів, їх профілактику і необхідність збереження вагітності до термінових пологів.

В усьому світі одна дитина з десяти народжується передчасно, тобто щорічно близько 15 мільйонів дітей, з яких 500 тисяч в Європі. Найчисельніша група дітей, які потребують медичної допомоги та догляду, є саме передчасно народжені. Їх кількість щорічно зростає, незважаючи на те, що загальна народжуваність у світі постійно зменшується. Це призводить до того, що більше дітей зростає з вірогідністю різноманітних захворювань та відхилень розвитку, не лише таких як ДЦП, синдром рухових розладів, а й проблеми з боку органів і систем. Це діти, які народжуються з несформованою нервовою, дихальною, серцево-судинною, травною та ін. системами.

Досягнутий вагомий прогрес у догляді за новонародженим суттєво поліпшив показники виходжування недоношених дітей, досягнуто обмеженого прогресу у зниженні показників наближених та віддалених несприятливих наслідків. Однак, незважаючи на зусилля та ресурси, які спрямовані на виходжування немовлят, вони не гарантують, що подальший розвиток передчасно народжених дітей буде фізіологічним, оскільки вони мають підвищений ризик не лише соціальних, а й медичних проблем у подальшому житті. Все вищевикладене і слугувало підставою для проведення даного наукового дослідження.

Крім того, незважаючи на статистику, не приділяється достатньої уваги катамнестичному спостереженню за даною когортою дітей, адже зі збільшенням виживання недоношених дітей, кількість патологічних станів, що супроводжують їх постнатальну адаптацію, не зменшується.

На сучасному етапі в багатьох країнах світу накопичений досвід щодо катамнестичного спостереження за новонародженими групи ризику; представлені основні передумови для створення системи катамнестичного спостереження в Україні, основні структурні та технологічні її особливості. При катамнестичному спостереженні за новонародженими має проходити моніторинг не лише їх розвитку, а й моніторинг медичних проблем, пов'язаних з перинатальною патологією у дітей, який можна здійснювати завдяки скринінговим та діагностичним інструментам, на що власне й була націлена виконана робота.

У передчасно народжених дітей діагностика ФГР ускладнюється, оскільки механізми їх формування різноманітні. Наразі, вони визначаються не лише анатомо-фізіологічними особливостями певних органів, а й морфо-функціональною незрілістю та специфічністю розвитку певних патологічних станів у передчасно народженої дитини. Основною причиною, що не дає можливість вчасно встановити ФГР та виробити тактику ведення передчасно народжених дітей, є відсутність чіткого розуміння механізму їх виникнення, на що і спрямоване дисертаційне дослідження.

Саме тому, дисертантом та його науковим керівником поставлено завдання не лише комплексної оцінки лабораторних маркерів поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника, але й своєчасного виявлення груп ризику, визначення їх взаємозв'язку.

Отже, дисертаційна робота Дроник Тетяни Анатоліївни на тему: «Оптимізація катамнестичного спостереження та реабілітації дітей раннього віку з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології» є однозначно своєчасною та актуальною, і вкрай важливою як для теоретичної, так і для практичної медицини.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Дисертація виконана у Буковинському державному медичному університеті, МОЗ України на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини та пов'язана з науковою тематикою і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (Державний реєстраційний номер 0115U002768, термін виконання 01.2015-12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп» (Державний реєстраційний номер 0122U002245, термін виконання 01.2020-12.2026 рр.).

**Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Як тема виконаної дисертаційної роботи, так і завдання, виконані дисертантом для досягнення мети дослідження є актуальними для педіатрії, важливими у теоретичному та практичному аспектах. Під час виконання роботи дисертантом застосовані сучасні та загальновизнані методи клінічних досліджень, які ґрунтуються на обстеженні 209 передчасно народжених дітей, із них 148 дітей періоду новонародженості та 61 дитина грудного віку 6-7 місяців, групи дітей були рандомізовані, а також аналізі обмінних карт вагітних та породіль, історій пологів, карт розвитку новонароджених, історій розвитку дитини, виписок з історій хвороби, що є повністю достатнім для отримання вірогідних результатів досліджень та їх інтерпретації; лабораторних досліджень (біохімічні, імуноферментні); результати дослідження були ґрунтовно оброблені методами математичної статистики у ліцензійному програмному забезпеченні. На належному рівні виконані узагальнення та аналіз отриманих результатів. Висновки дисертації відповідають її меті та завданням, є логічним стислим підсумком усієї виконаної роботи. У дисертації використано достатню кількість джерел літератури – 286 джерел, з них 211 зарубіжних авторів, переважна більшість яких за останні 5 років, що дозволило дисертанту провести ретельний аналіз стану проблеми на сьогоднішній день та встановити не вивчені питання.

Дисертація загалом виконана на високому науковому та методичному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня кандидата медичних наук.

Дисертантом опрацьовано та застосовано під час аналізу і обговоренні достатню кількість джерел вітчизняної та закордонної наукової літератури. Результати досліджень отримані на кількісно і якісно достатньому матеріалі спостережень, із використанням адекватних поставлених меті та завданням методів досліджень. Отримані результати досліджень піддані ретельній статистичній обробці, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації сформульовані у відповідності з результатами дослідження, після їх узагальнення та аналітичного розгляду і відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені

і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій. Загалом наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків, сформульованих у дисертації не викликає сумніву.

### **Новизна дослідження та отриманих результатів**

Отримані дисертантом результати досліджень, основні положення й висновки дисертації, які ґрунтуються на результатах дослідження, характеризуються науковою новизною. Автором уперше визначено комплекс клінічних та лабораторних маркерів для виявлення поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника за наявності функціональних гастроінтестинальних розладів при перинатальній патології (активності амілази, ліпази та трипсину у сироватці крові) та показників копрофільтрату (рівнів альбуміну, альфа-1-антитрипсину, PMN-еластази, кальпротектину та фекальної еластази-1).

Здобувачем також вперше проведено комплексне дослідження процесів всмоктування, моторно-евакуаційної функції та запалення кишечника у передчасно народжених дітей у зіставленні з функціональним станом підшлункової залози у неонатальному періоді, що надає змогу визначити групу ризику щодо пролонгованих порушень функціонального стану травної системи за наявності перенесеної перинатальної патології.

Дисертантом уточнено наукові дані щодо факторів ризику, причин та механізмів розвитку порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей при перинатальній патології.

Автором також обґрунтовано доцільність та доведено клінічну ефективність включення до програми катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей на першому півріччі життя заходів додаткового клініко-лабораторного обстеження з метою прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів.

Отримані результати повністю викладені в опублікованих наукових працях: загалом 26 публікацій, у тому числі – 2 статті у журналах, включених до БД Scopus, 2 – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у співавторстві у міжнародній монографії; 19 тез - у матеріалах вітчизняних та

міжнародних конференцій, конгресів та симпозіумів (Україна, Угорщина, Іспанія) і пройшли усі необхідні етапи експертних оцінок. Зареєстровано та впроваджено 1 деклараційний патент та 1 нововведення, внесене до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

### **Теоретичне і практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів.**

Результати дисертаційного дослідження значно розширюють існуючі знання та надають нових вагомих відомостей щодо особливостей прогнозування та діагностики порушень функціонального стану травної системи з урахуванням поєднаної дисфункції підшлункової залози та кишечника при перинатальній патології у передчасно народжених дітей та дітей грудного віку.

Отримані результати мають й важливе практичне значення для педіатрії. Особливо значущим є розроблена та надана у дисертації, наукових публікаціях удосконалена система катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей із наслідками перинатальної патології; та комплексний спосіб діагностики порушень функціонального стану кишечника у новонароджених дітей при перинатальній патології.

Результати проведеного дослідження впроваджені у навчальний процес кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, а також у практичну роботу КНП “Центральна Міська Клінічна лікарня” м. Чернівці, КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” Чернівецької обласної ради, КНП “Івано-Франківський обласний перинатальний центр” Івано-Франківської обласної ради, КНП “Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”,

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових робіт, з них – 2 статті у журналах, включених до міжнародної бази даних Scopus; 1 стаття у співавторстві у міжнародній монографії; 2 статі у наукових фахових виданнях України, 19 тез – у матеріалах вітчизняних та міжнародних

конференцій, конгресів та симпозіумів. Зареєстровано та впроваджено 1 деклараційний патент та 1 нововведення, внесене до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

### **Оцінка змісту і структури дисертації, її завершеності в цілому**

Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертаційна робота Дроник Т.А. викладена державною мовою на 228 сторінках і має класичну структуру згідно існуючих вимог: анотація, зміст, перелік умовних скорочень і термінів, вступ, розділ огляду літератури, розділ загальної методики і основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділ аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури (всього 286 найменувань, з них 211 іноземних джерел), додатків. Дисертація інформативно проілюстрована 16 таблицями, 3 діаграмами та 6 рисунками.

**Анотація** дисертації викладена українською та англійською мовами ідентично. В анотації надані основні новітні результати дослідження, встановлені автором з коротким підсумком та ключові слова. Вказані публікації з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У **Вступі** дисертант стисло обґрунтовує актуальність теми, наводить зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження; формулює наукову новизну та практичне значення результатів дослідження; зазначає відомості щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

У **розділі «Огляд літератури»** чітко викладені сучасні аспекти епідеміології, патогенезу, клініко-діагностичної характеристики порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей та дітей раннього віку при перинатальній патології. Представлені особливості розвитку та функціонування підшлункової залози, а також анатомо-

фізіологічні особливості та функціональний стан кишечника у передчасно народжених дітей. Аналізуються сучасні підходи до діагностики дисфункції травної системи та перспективні біомаркери, їх діагностична та прогностична роль.

Матеріали даного розділу якраз і надають важливої інформації щодо стану досліджуваної проблеми у світі, її невирішених аспектів та обґрунтовують вибір дисертантом напрямку дослідження, його конкретної мети та завдань.

**У другому розділі** дисертації «Матеріали та методи дослідження» дисертант чітко описує загальну методичку, суб'єкти дослідження, методи клінічних й лабораторних досліджень та методи статистичної математичної обробки, застосовані при виконанні роботи. У даному розділі наведена клінічна характеристика обстежених груп хворих. Розділ викладений на 11 сторінках.

**Третій розділ** «Особливості анамнезу матерів та клінічна характеристика передчасно народжених дітей груп спостереження» містить 3 підрозділи, викладений на 27 сторінках і ілюстрований 4 рисунками та 5 таблицями. Дисертантом встановлено та представлено групи спостереження новонароджених, обговорюються питання щодо чинників розвитку перинатальної патології у передчасно народжених дітей, ризику розвитку порушень функціонального стану травної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням соматичного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів у матері, а також ймовірні постнатальні фактори, спричинені необхідністю терапевтичних втручань щодо виникнення дисфункції травної системи за умов перинатальної патології.

**У четвертому розділі** здобувач описує «Клініко-лабораторну оцінку поєднаних порушень підшлункової залози та кишечника у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології».

Дисертантом наголошено, що у передчасно народжених немовлят за умов перенесеної перинатальної патології у комплексі вегето-вісцеральної дисфункції відмічаються ознаки поєднаної дисфункції системи травлення, які



узгоджується із відмінностями показників загального та біохімічного аналізу крові.

Здобувачем також акцентовано увагу на результати досліджень ферментативної активності підшлункової залози та зміни показників копрофільтрату із визначенням їх діагностичної цінності у передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді.

Проведена статистична обробка даних з визначенням ROC-кривих та їх операційних характеристик, визначення чутливості та специфічності показників, що надало змогу обговорити можливість застосування діагностичних критеріїв щодо встановлення порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у передчасно народжених дітей в неонатальному періоді.

Розділ викладений на 29 сторінках, містить 5 підрозділів та ілюстрований 3 рисунками, 8 таблицями.

**У п'ятому розділі** дисертації «Клініко-лабораторна оцінка порушень функціонального стану кишечника у дітей грудного віку за умов перенесеної перинатальної патології» наведені результати вивчення особливостей розвитку дітей на першому півріччі життя, які мали ознаки тривалих порушень функціонального стану травної системи за умов перенесеної перинатальної патології, а також характеристику клініко-параклінічних показників порушень функціонального стану системи травлення у дітей грудного віку з поглибленим дослідженням копрофільтрату.

Даний розділ засвідчує розвиток порушень функціонального стану гастроінтестинальної системи у дітей грудного віку, які обумовлені як поєднанням несприятливого впливу анте- та перинатальних чинників на організм плода, так і розвитком патології в періоді новонародженості та впродовж першого півріччі життя.

Крім того, підвищення рівнів ФК, АІАТ, PMN-еластази при зниженні рівня ФЕ-1 у копрофільтраті є критеріями дисфункції травної системи у дітей грудного віку.

Розділ викладений на 11 сторінках, містить 2 підрозділи, 1 рисунок та 3 таблиці.

**У шостому розділі** «Прогнозування розвитку гастроінтестинальної дисфункції, обумовленої поєднаними порушеннями підшлункової залози та кишечника у передчасно народжених дітей при катамнестичному спостереженні на першому році життя» автором доведено, що розроблений комплексний алгоритм прогнозування із використанням на тлі клінічних проявів лабораторних біомаркерів, що характеризують функціональний стан підшлункової залози та кишечника, сприяла оптимізації системи катамнестичного спостереження та реабілітації дітей.

Розділ викладено на 9 сторінках, містить 1 рисунок.

Розділ дисертації «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений ґрунтовному аналізу встановлених результатів роботи щодо комплексу клініко-лабораторної діагностики поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника внаслідок перенесеної перинатальної патології у передчасно народжених дітей шляхом своєчасного виявлення груп ризику. Дисертантом наведено аналітичний розгляд у порівнянні з існуючими відомостями інших дослідників та посиланнями на відповідні публікації вітчизняних та закордонних авторів. Розділ викладено на 16 сторінках.

Кожен розділ власних досліджень здобувач завершує структурованими проміжними висновками та переліком наукових публікацій за темою розділу. Виклад інформації у розділах, презентація та послідовність має чітку лінію логічної взаємозв'язку, з якісним аналізом отриманих результатів, що свідчить про достатній рівень наукової компетентності дисертантки.

**В узагальнюючому висновку** дисертант вказує на вирішення науковопрактичного завдання щодо удосконалення методів діагностики, профілактики та медичної допомоги дітям раннього віку, які народилися передчасно та мають порушення функціонального стану гастроінтестинальної системи внаслідок перинатальної патології.

У шести окремих висновках дисертації сконцентровано відображені основні результати роботи відповідно до поставлених у дослідженні основних завдань. Висновки ґрунтовні, чіткі й логічні.

Дисертанотом надані **практичні рекомендації** щодо використання у практичній охороні здоров'я запропонованих діагностичних заходів під час катамнестичного спостереження у передчасно народжених дітей, які мають в анамнезі перинатальну патологію.

Список використаних джерел наукової літератури складається з 286 найменувань (з них 75 викладені кирилицею та 211 – латиницею) і оформлений згідно існуючих вимог. У Додатках дисертації надані Шкали гострої фізіології новонароджених, шкала неонатальних терапевтичних втручань, шкала оцінки поліорганної дисфункції, відомості щодо наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукових праць і наукових форумів, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; надані 6 актів впровадження отриманих результатів в навчальний процес та у практичну діяльність. Таким чином, дисертація Дроник Тетяни Анатоліївни, за своїм змістом відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

У тексті дисертації, наукових публікаціях Дроник Тетяни Анатоліївни не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism», рівень оригінальності рукопису дисертації становить 96,71 %, а зафіксовані окремі співпадіння стосуються термінології, посилань на наукову літературу, або загальноновживаних фраз.

Усі ідеї та положення, викладені Дроник Т.А. у дисертаційній роботі, належать автору.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Дисертаційна робота Дроник Тетяни Анатоліївни заслуговує на позитивну оцінку. У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження: у тексті зустрічаються поодинокі друкарські описки, деякі граматичні помилки, стилістичні неточності, інколи – повторення однієї й тієї ж інформації у тексті та на рисунках.

За результатами досліджень варто було б оформити наукову продукцію у вигляді інформаційного листа в систему охорони здоров'я України для більш широкого впровадження у практику, що підвищило б практичну складову роботи.

У рамках наукової дискусії прошу надати відповіді на наступні запитання:

1. Обґрунтуйте, будь-ласка, на Вашу думку, у клінічній практиці який лабораторний маркер краще обрати у діагностиці функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей грудного віку, які народжені передчасно за умов перинатальної патології в неонатальному періоді та яка доцільність комплексного визначення рекомендованих Вами маркерів?
2. Як Ви вважаєте, через які механізми реалізується вплив еластази поліморфно-ядерних гранулоцитів на розвиток функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей грудного віку?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Вважаю, що дисертація Дроник Тетяни Анатоліївни «Оптимізація катамнестичного спостереження та реабілітації дітей раннього віку з гастроінтестинальними порушеннями внаслідок перинатальної патології» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу неонатології та сучасної педіатрії – підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям грудного віку, які народилися передчасно та мають порушення

функціонального стану системи травлення внаслідок перенесеної перинатальної патології, шляхом раннього прогнозування та удосконаленого комплексу клініко-лабораторної діагностики поєднаних порушень функціонального стану підшлункової залози та кишечника.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, об'ємом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертації згідно вимогам пп. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів МОЗ України № 567 від 24 липня 2013 р. зі змінами та доповненнями, за спеціальністю 14.01.10 – «педіатрія», а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри педіатрії №1

Вінницького національного медичного університету

ім. М. І. Пирогова МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

**Надія ТОКАРЧУК**

