

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ
ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Моштук Оксани Степанівни
здобувача ступеня доктора філософії
«Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят,
асоційованих з антибіотикотерапією»

за спеціальністю 228 Педіатрія (галузь знань 22 Охорона здоров'я)

Актуальність теми дисертації. Кольки у немовлят представляють одну із нозологічних одиниць уточнених функціональних порушень травлення і залишаються актуальною проблемою високої частоти звернень батьків до лікарів неонатологів, педіатрів, загальної практики - сімейних лікарів. Існуючі дослідження низки гіпотез щодо етіології, механізмів виникнення, різних підходів до лікування кольок у немовлят свідчать про актуальність даної проблеми. На сьогоднішній день патологія шлунково-кишкового тракту у дітей займає друге місце в структурі загальної захворюваності після хвороб органів дихання. При цьому до 90-95% всієї патології ШКТ носить функціональний характер, тоді як органічну природу мають лише близько 5% захворювань.

Зважаючи, що частота кольок достатньо варіабельна від 1,5% до 30 % першою відповіддю, що можуть почути батьки від сімейного лікаря з приводу змін у поведінці дитини може бути варіант «кольки». Стан, що діагностується у одного з шести немовлят. Найчастіше поява кольок спостерігається у віці 5-6 тиж з піком у 9 тиж, далі інтенсивність кольок поступово знижується до 9-ти тижневого віку і зникають прояви у віці 3-4 місяців.

Етіологія надмірного плачу при кольках залишається остаточно не зрозумілою, незаперечно мультифакторіальна. Грізними причинами надмірного плачу немовляти можуть бути інфекційні захворювання: отит, сепсис. Трансформації ймовірного внутрішньоутробного інфікування у інфекційний процес і ранній неонатальний сепсис, зокрема, завжди бояться неонатологи. Неспецифічність клінічних проявів внутрішньоутробної інфекції у

новонароджених при напруженому перебігу адаптаційних процесів можуть спонукати неонатолога на призначення антибактеріальної терапії в перші три доби життя, до моменту остаточного виключення діагнозу «внутрішньоутробна інфекція». Яка частота кольок, яскравість клінічної симптоматики, тривалість у немовлят, що отримали антибіотики в поки що залишається невивченими.

Причиною кольок у немовлят може бути патологічна бактеріальна колонізація та дизбіоз кишечника. Дизбіоз кишечника у немовляти з високою ймовірністю слід очікувати у дітей з пізнім прикладанням до грудей, нераціональним харчуванням немовлят, які з перших днів/тижнів життя отримували антибіотики.

Порушення якісної і кількісної колонізації травного тракту дитини бактеріальними штамами впливає і може змінювати роботу багатьох органів та систем і мати клінічну симптоматику.

Аналізуючи сучасну наукову літературу, присвячену колькам у немовлят, слід стверджувати, що роль кишкової мікрофлори в ранньому віці та її вплив на здоров'я кишечника і подальших захворювань залишаються нез'ясованими. Малайзійська робоча група з питань гастроінтестинального здоров'я (MYG I H) досягла консенсусу, що деякі фактори, включаючи кесарський розтин, передчасні пологи, додаткове харчування, використання антибіотиків, пребіотиків та/або пробіотиків, вплив зовнішнього середовища, впливають на мікробіоту кишечника в ранньому віці. До можливих гастроінтестинальних факторів, що сприяють появі кольок у немовлят, належать непереносимість білків коров'ячого молока, надлишок кишкового газу та синтез деяких кишкових гормонів.

Рівень доказовості даних щодо ролі непереносимості лактози та гастроезофагеального рефлюксу в появі кольок у дітей є слабким. Певну роль у виникненні кольок відіграє дисбактеріоз кишечника. Так, мікробний пейзаж кишкової флори у здорових дітей та немовлят з кольками відрізняється;

Двосторонній напрямок осі мікробіота – кишечник – головний мозок за рахунок нейронних, ендокринних, імунних та гуморальних сигнальних шляхів може мати певне значення в зміні поведінки дитини (надмірний плач, неспокій)

на тлі дисбактеріозу. Важливим механізмом виникнення кольки є надмірна продукція кишкового газу, що пов'язано з активацією бродіння лактози, вуглеводів та білків. Також активно обговорюється роль запальних процесів у кишечнику при функціональних порушеннях кишечника, адже у немовлят з кольками виявляють підвищення рівня фекального кальпротектину та біомаркера інтестинальної нейтрофільної інфільтрації.

Відомо, що мікрофлора кишечника опосередковано впливає через імунну відповідь на організм за межами травного тракту, а взаємодія з бактеріями має велике значення для створення відповідного балансу Th1, Th2-клітин. Роль впливу кількісного балансу Th1, Th2-клітин залишається не вивченою у розвитку кольок.

Також цікавим для дослідження є визначення рівня балансу Т-лімфоцитами – хелперами (Th1 і Th2) у немовлят з кольками на природному і доповненому вигодовуванні та оцінка зв'язку у немовлят між якісним і кількісним складом мікрофлори кишечника та балансом Th1 і Th2. Зокрема, в дослідженнях були виявлені імунодефіцити різного ступеня тяжкості, в тому числі зниження кількості CD4+ Т-клітин.

Пошук глибшого розуміння механізмів виникнення кольок у немовлят дозволять покращити діагностику і медичний супровід немовлят із цим уточненим функціональним захворюванням травного тракту.

Безперечно цінність для батьків немовлят, амбулаторних і стаціонарних закладів охорони здоров'я несе доповнення наукових знань про стан здоров'я дітей з кольками, які отримали антибіотик в пологовому будинку, що дозволить персоналізовано розглядати заходи медичного супроводу немовлят з кольками.

Тривалий перебіг функціональних порушень кишечника в грудному віці може ускладнюватися вторинними порушеннями – патологічна мікробна колонізація, набуті ферментопатії, які в свою чергу стають причиною запальних процесів у слизовій оболонці кишечника. У дітей з тривалим і персистуючим перебігом функціональних розладів з часом приблизно у до 5% формується органічна патологія травної системи. Тому обґрунтованою є необхідність

доповнення чинників, асоційованих з виникненням колюк, своєчасної діагностики, усунення симптоматики колюк у дитини та профілактики функціональних розладів кишечника, а також етапної патогенетичної корекції даних станів з урахуванням індивідуальних особливостей дитини.

Зв'язок теми дисертації з державними програмами, науковими напрямами університету та кафедри. Робота є частиною комплексних досліджень науково-дослідних робіт кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) ім. Данила Галицького: «Вивчення впливу екологічних та мікроекологічних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики» (2019-2023, № державної реєстрації: 0114U000108).

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше в Україні:

Вперше вивчили особливості клінічних проявів та перебігу колюк у немовлят, віком від 2 тиж до 6 міс., в анамнезі яких була антибіотикотерапія, шляхом проведення клініко - лабораторних досліджень; немовлят з важким клінічним перебігом колюк, порівняно з немовлятами, кольки у яких мали легкий перебіг відрізняла тяжкість проявів колюк за тривалістю періодів «безпричинного» плачу (год): в основній групі мали 3 ступінь тяжкості ($55,81 \pm 7,57\%$) та ($37,21 \pm 7,37\%$) – другу, в групі порівняння в усіх дітей була 1 ступінь тяжкості стану ($p < 0,001$).

Уточнені дані про фактори ризику, що дозволяють прогнозувати кольки у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію, ще до початку їх клінічних проявів, якщо немовля не вигодовується природнім вигодовуванням, а саме: важкий клінічний прояв колюк асоціюється з вірогідно меншим відсотком вигодовування грудним молоком, відповідно 12 ($27,91 \pm 6,84\%$) у немовлят основної групи проти 18 ($52,94 \pm 8,56\%$), $p < 0,05$.

Доведено нову інтерпретацію показань до призначення мікробіологічних та мікроскопічних досліджень, що використовуються для верифікації діагнозу колюк за допомогою встановлення зв'язку між якісною мікробною колонізацією

та результатами копрологічного дослідження калу, а саме: реакція калу у немовлят була кисла, $p < 0,001$, нейтральний жир у 81,40% дітей основної групи, виявлені жирні кислоти 67,44%, $p < 0,001$, присутність йодофільної флори у немовлят основної групи 88,37% проти 61,76%, ($p = 0,008$) у групі порівняння, наявні мила у 88,37% дітей в основній групі та у 26,47 % немовлят в групі ($p < 0,001$) та слизу 83,72 % в основній та 0 в групі порівняння, $p < 0,001$;

Вперше вивчили окремі фракції клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію від народження до 6 місяців віку, що доповнює наукові дані про патогенетичні механізми розвитку кольок різного ступеня тяжкості серед досліджуваної вибірки немовлят.

Теоретичне значення отриманих результатів. полягає у суттєвому доповненні теорії педіатрії і неонатології в частині сучасних знань щодо поглиблення патогенетичних механізмів проявів кольок, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи стали підставою для:

- Діагностики та прогнозування перебігу ймовірності розвитку кольок у немовлят, діагностики, медичного супроводу та профілактики, вивчення розповсюдженості та з'ясування особливостей клінічного проявів та перебігу кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку.
- Удосконалення діагностично-лікувального алгоритму, який включає у себе, крім загальноприйнятих методів, необхідні мікробіологічні і біохімічні дослідження для визначення діагностичної цінності додаткових методів обстеження, що використовуються для верифікації діагнозу кольок у немовлят, які отримали

антибіотикотерапію і перебували на природному/доповненому вигодовуванні.

- Визначення діагностичної цінності досліджених показників, що дасть змогу прогнозувати перебіг функціональних розладів, а саме кольок та покращити тактику лікування.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота виконана з використанням 6 методів дослідження – ретроспективний аналіз медичної документації; епідеміологічні; клінічні; лабораторні ЗАК, ЗАС, БАК, мікробіологічні дослідження калу (копрологічне і бактеріологічне дослідження калу); імунологічні (кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів на природному і доповненому вигодовуванні). Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць: з них 2 статті - індексовані базою Scopus, 1 стаття - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України та 1 стаття-у інших виданнях та три друковані праці, що відображають апробацію матеріалів дисертації.

Список опублікованих автором праць на тему дисертації.

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Кісельова ММ, Моштук ОС. Сучасний погляд на медичний супровід кольок у немовлят (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020;(3):76-80.DOI:10.15574/PP.2020.83.76_ (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
2. Кісельова ММ, Моштук ОС, Григоренко ЛВ, Шлемкевич ОЛ. Грудне вигодовування дітей – «золотий стандарт», давній досвід і нові науково

доведені переваги. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022; 12(2):53-58. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.10 (*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

Наукові праці, опубліковані у наукових фахових виданнях України

3. Моштук ОС, Кісельова ММ. Особливості окремих показників клітинного і гуморального імунітету у немовлят з кольками, лікованих в анамнезі антибіотиками. Лікарська справа. 2024;(1):С5-14.

DOI: <https://doi.org/10.31640/LS-2024-1-01> (*Особистий внесок: участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

Наукові праці, опубліковані у міжнародних наукометричних та спеціалізованих виданнях

4. Кісельова ММ, Моштук ОС. Окремі сучасні акценти переваг грудного вигодовування – одна з важливих тем у роботі сімейного лікаря. Практикуючий лікар. 2022;11(2-3);87-90.(*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Особливості кольок у немовлят, які отримали антибіотики в пологовому будинку. Матеріали фахової науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків. С.32. (*Особистий внесок: огляд літератури, збір матеріалу, написання висновків*).
6. М.М. Кісельова, О.С. Моштук. Психологічний спокій батьків – запорука успішного супроводу кольок у немовлят». Матеріали у Українському журналі перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з

міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти».

С.18-19. *(Особистий внесок: ідея публікації, написання висновків).*

7. Кісельова М.М., Моштук О.С. Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія), де опублікувала доповідь тез на тему: «Ключові імунологічні аспекти грудного вигодовування». С.230-234. *(Особистий внесок: огляд літератури, збір матеріалу, написання висновків).*

Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертантом разом з науковим керівником означено тему, мету та завдання дослідження. Автором особисто розроблено дизайн дослідження, вибрано методи дослідження; проведено аналітичний огляд сучасних джерел світової та вітчизняної літератури щодо поглиблення наукових знань перебігу та проявів кольок, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку; удосконалено діагностично-лікувальний алгоритм, який включає у себе, крім загальноприйнятих методів, необхідні мікробіологічні і біохімічні дослідження для визначення діагностичної цінності додаткових методів обстеження, що використовуються для верифікації діагнозу кольок у немовлят, які отримали антибіотикотерапію і перебували на природному/доповненому вигодовуванні; поглибили розуміння патогенетичних механізмів проявів кольок, досліджуючи окремі показники клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при кольках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку.

Апробація результатів дисертації, основних її положень, висновків і практичних рекомендацій здійснювалась на міжнародному і галузевому рівнях. Результати дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались на

науково-практичних конференціях із міжнародною участю: науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення, яка відбулася 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків; український журнал перинатології і педіатрії I науково-практична конференція з міжнародною участю; XVI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія).

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень. Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень та лікування хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 25.01.2021 року).

Матеріали дисертації щодо дотримання етичних та морально – правових принципів при виконанні дисертаційної роботи відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 3 від 18.03.2024 року).

Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення. Дисертацію викладено на 137 сторінках друкованого тексту, в тому числі на 116 сторінках основного тексту. Робота складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини зі вступом, аналітичним оглядом релевантних інформаційних джерел, матеріалами і методами досліджень, 5 розділів власних досліджень з аналізом та узагальненням їх результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (104 найменувань, із них 6 кирилицею та 98 латиною). Робота ілюстрована 12 рисунками, 9 таблицями.

Дисертація за структурою, мовою та стилем викладення повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40.

Зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення. Зауваження

відсутні.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 із змінами і доповненнями).

Висновок

На науковому семінарі кафедри педіатрії і неонатології ФПДО ухвалили:

1. Дисертація Моштук Оксани Степанівни «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано конкретне наукове завдання щодо поглиблення наукових знань перебігу та проявів кольок, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців віку для лікарів загальної практики/сімейних лікарів, лікарів педіатрів.
2. У 7 наукових працях повністю відображені основні результати дисертації, з них: праць: з них 2 статті - індексовані базою Scopus, 1 стаття - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України та 1 стаття-у інших виданнях та три друковані праці, що відображають апробацію матеріалів дисертації.
3. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 із змінами і доповненнями).
4. З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей Моштук Оксани Степанівни, дисертація «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості

колькок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією» рекомендується для подання до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді.

За затвердження висновку проголосували: одногolosно.

Рекомендується Вченій раді ЛНМУ утворити разову спеціалізовану вчену раду для розгляду та проведення разового захисту дисертації у складі:

Голова спеціалізованої Вченої ради: доктор медичних наук, професор завідувачка кафедри кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Личковська Олена Львівна.

Рецензент: доктор медичних наук, професорка кафедри педіатрії і неонатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Няньковська Олена Сергіївна.

Рецензент: кандидат медичних наук, доцентка кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Яцула Марта Степанівна.

Опонент: доктор медичних наук, професор, Президент Асоціації, член Правління, завідувач відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, МОЗ України Шадрін Олег Геннадійович.

Опонент: доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри педіатрії та неонатології №1 Харківського національного медичного університету Гончарь Маргарита Олександрівна.

Головуючий на засіданні кафедри

в.о. завуча кафедри педіатрії і неонатології ФПДО

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент



Підпис

Сакалош Л.П.

Засвідчую

Провідний фахівець
відділу кадрів