

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри мікробіології Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ України Корнійчук Олени
Петрівни на дисертаційну роботу Добрика Дмитра Сергійовича
«Прогнозування та профілактика порушень постнатальної адаптації незрілого
травного каналу у передчасно народжених дітей», представлену до разової
спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.089 Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття
наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за
спеціальністю 228 Педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Постнатальна адаптація незрілого травного каналу (ТК) у передчасно народжених дітей є важливою медичною проблемою, оскільки за невчасного виявлення таких немовлят та оцінки ризиків, існує небезпека розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК), раннього та пізнього неонатального сепсису (РНС, ПНС) та інших небезпечних станів.

Частота НЕК в різних країнах світу коливається від 2 до 10 %, з них 90 % випадків НЕК трапляються у немовлят з терміном гестації (ТГ) < 32 тиж, а летальність може досягати 25-40 %. Пізній неонатальний сепсис (ПНС) діагностують у 20-35 % таких дітей з летальністю близько 20 %. Незважаючи на значні успіхи в покращенні результатів медичної допомоги передчасно народженим немовлятам останніми роками проблема зниження ризиків розвитку ускладнень у таких дітей залишається гостро актуальним питанням. Успішна постнатальна адаптація незрілого травного каналу забезпечується формуванням мікробіоти ТК та формуванням місцевого імунітету. На сьогодні відомо, що плацента не є стерильною і перші мікроорганізми дитина одержує від матері. Їхня специфічна функція у поєднанні з імунологічними компонентами грудного молока (ГМ) відіграють критичну роль у формуванні адекватної імунної відповіді та дозріванні місцевого імунітету. Однак, постнатальна адаптація ТК передчасно народжених дітей відбувається у

суттєво відмінних умовах порівняно із здоровими доношеними новонародженими.

Як потенційний засіб профілактики НЕК та неонатального сепсису, традиційно розглядаються пробіотики. Однак, додаткового вивчення потребують його клінічна ефективність у профілактиці цих станів, а також безпека рутинного використання у найменших недоношених немовлят.

Актуальними є прогнозування виникнення таких захворювань та пошук додаткових методів їхньої ранньої діагностики. Потенційним маркером цих захворювань може розглядатися рівень фекального кальпротектину (ФК).

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Робота є фрагментом двох комплексних тем: «Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших захворювань дитячого віку» (№ держреєстрації 0117U001083; роки виконання – 2017-2021) і «Клініко-лабораторне та інструментальне обґрунтування диференційних підходів до діагностики, лікування та профілактики захворювань дитячого віку» (№ державної реєстрації 30 0122U000164; роки виконання – 2022-2026).

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

Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечуються адекватно обраними науково-методичними підходами для вирішення мети і завдань дослідження, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, базуються на достатній кількості проведених клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження та математично-статистичного аналізу одержаних результатів. Ретроспективний аналіз чинників дав змогу оцінити ступінь ризику розвитку НЕК, неонатального сепсису та інших небезпечних станів. Достовірності результатів досліджень сприяло також використання стандартних критеріїв оцінки ризику, моніторинг відповідних показників під час госпіталізації. Лабораторне обстеження включало також стандартне бактеріологічне обстеження (кров, ліквор, кал, трахеальний аспірат тощо).

Знижену толерантність до ентерального харчування (ЕХ) відповідно до рекомендацій національного уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят». Для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного, коваріантного і логістичного регресійного аналізів.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи достатньо висвітлені в публікаціях дисертанта. Робота ілюстрована діаграмами і таблицями, які цілком відображають обсяг проведених досліджень.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується їх апробацією у відкритому друку. Основні положення і результати дослідження були оприлюднені і доповідалися здобувачем та отримали позитивну оцінку на міжнародних науково-практичних конференціях і форумах.

Матеріали дисертаційного дослідження розглянуто членами комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького і встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 17 лютого 2020 р.).

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Отримані результати дозволили розширити наукові уявлення про особливості адаптації незрілого ТК у передчасно народжених дітей з ТГ ≤ 32 тиж та масою тіла при народженні ≤ 1500 г, оцінити прогностичну значущість клінічних і лабораторних даних щодо захворювань, які виникають внаслідок порушень цієї адаптації, а також оцінити ефективність відповідних нових методів профілактики. Вперше в Україні виконано рандомізоване дослідження, яке оцінювало клінічну ефективність ентерального застосування ЛФ, а також ефективність і безпеку використання *L. reuteri* DSM 17938 у цій популяції новонароджених.

Практичне значення результатів дослідження

Робота має велике практичне значення для удосконалення медичної допомоги значно недоношеним немовлятам.

Однією з рекомендацій є уникнення додаткових ризиків розвитку захворювань, пов'язаних з порушенням адаптації незрілого травного каналу. Рекомендовано розпочинати ЕХ в перші 12 год життя, за можливості, молоком матері. Важливе практичне значення мають рекомендації щодо запобігання виникненню гострої анемії, яка найбільшою мірою пов'язана з ятрогенними втратами крові, уникнення надлишкових гемотрансфузій, а також щодо призначення лактоферину та прбіотика *L. reuteri* DSM 17938. Запропоновано ряд заходів діагностичного аспекту, крім стандартних методів діагностики. Зокрема, повторне бактеріологічне дослідження, що є доцільним для коректної оцінки стану дитини з незрілим ТК та визначення ризиків розвитку ускладнень. Опрацьовані на підставі результатів дисертації практичні рекомендації, висвітлені у наукових публікаціях, впроваджені у лікувальну практику ряду медичних закладів (Додаток Б).

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях, апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації викладені у 7 опублікованих наукових роботах у фахових виданнях, з яких одна робота видана у зарубіжному журналі. Результати роботи достатньою мірою апробовані на науково-практичних конференціях лікарів-педіатрів з міжнародною участю, де автор мав усну доповідь, а також на 4-му Конгресі об'єднаних європейський неонатальних наукових товариств (м. Афіни, 2021).

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 176 сторінках друкованого тексту, з них 169 сторінки займає основна частина, оформлена згідно чинних вимог. Дисертація складається із анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури,

опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і двох додатків. Список використаної літератури містить 241 джерело на 30 сторінках. Робота ілюстрована 5 рисунками та містить 22 таблиці.

Вступ дисертаційної роботи присвячений висвітленню актуальності роботи, зв'язку з науковими програмами. У ньому обґрунтовано необхідність проведення наукового дослідження, мета та завдання для її вирішення, предмет та методи дослідження, наукова новизна отриманих результатів та їхнє практичне значення.

В аналітичному огляді літератури (**розділ 1**) висвітлено сучасні уявлення вітчизняних та іноземних науковців щодо проблеми, якій присвячена дисертація. Досліджено за найновішими даними наукової літератури анатомо-фізіологічні особливості незрілого травного каналу у передчасно народжених немовлят та особливості місцевого імунітету, а також процес мікробної колонізації ТК у передчасно народжених дітей. Проведено порівняльний аналіз актуальних на сьогодні в неонатології методів профілактики захворювань, пов'язаних з незрілістю ТК у немовлят. Критичний аналіз даних літератури дав змогу визначити, які аспекти є найбільш доцільними для вивчення з метою оцінки ризиків ускладнень та оптимізації лікування передчасно народжених дітей.

У **розділі 2** подано загальний дизайн досліджень з визначенням етапів та основних напрямків роботи. Вказано клінічні бази, кількість пацієнтів та критерії, за якими їх було включено до досліджень (дослідні групи та групи порівняння). У розділі подано опис стандартних клінічних методів дослідження. З метою оцінки стану дітей застосовувався також ряд інструментальних методів: визначення газового складу та кислотно-лужного стану крові досліджували за допомогою аналізатора ABC-2a (Radiometer, Данія), нейросонографія (SONOASE X8, Корея). Спеціальні методи включали: визначення рівнів ФК за допомогою імуноферментного аналізу на імуноферментному фотоелектричному аналізаторі Sunrise (Tecan, Швейцарія)

та бактеріологічне дослідження випорожнень. Для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного, коваріантного і логістичного регресійного аналізів.

У **розділі 3** подано опис проспективного дослідження, яке давало змогу порівняти клінічну ефективність ентерального застосування коров'ячого лактоферину (ЛФ) та пробіотика *L. reuteri* DSM 17938 у значно недоношених немовлят з метою профілактики захворювань, пов'язаних з порушеннями адаптації незрілого ТК. Проведено однофакторний аналіз пери- та постнатальних чинників ризику виникнення сепсису та НЕК та створено багатфакторну логістичну регресійну модель ймовірності виникнення захворювань, пов'язаних з порушеннями адаптації незрілого ТК.

Розділ 4 присвячений порівняльній клінічній характеристиці пацієнтів, порівнянню особливостей ЕХ у групах, дослідженню та опису результатів впливу ЛФ на захворюваність та смертність передчасно народжених дітей, порівнянню захворюваності, пов'язаної з незрілістю ТК. Автором зроблено висновок про вплив ЕХ на частоту ПНС, НЕК, ретинопатії недоношених (РН), тяжких уражень ЦНС і бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у передчасно народжених немовлят з дуже малою масою тіла при народженні, залучених у дослідження, та проведено порівняння вторинних критеріїв клінічної ефективності ЛФ. У **розділі 5** розглянуто прогностичну значущість ФК як маркера запального статусу незрілого ТК у прогнозуванні розвитку захворювань, пов'язаних з порушеннями адаптації незрілого ТК та вплив ентерального застосування ЛФ на рівні ФК. Результати досліджень засвідчили, що відсутність відмінностей, які отримували ЛФ, і дітей на стандартному лікуванні у підгрупах дітей, сформованих залежно від наявності у них захворювань, пов'язаних з порушеннями постнатальної адаптації незрілого ТК. **6 розділ** присвячений дослідженню впливу біокорекції з допомогою *L. reuteri* DSM 17938 під контролем бактеріологічного дослідження. Визначено основні і додаткові критерії ефективності пробіотичної терапії та вплив пробіотика на мікроекологічні процеси в немовлят. Автором доведено, що ентеральне

застосування *L. reuteri* DSM 17938 передчасно народженим немовлятам із ТГ ≤ 32 тиж від моменту сталого мінімального ЕХ до досягнення пост менструального віку 36 тиж або виписки зі стаціонару поліпшувало толерантність до ЕХ, скорочувало період до досягнення повного об'єму ЕХ і загальну тривалість госпіталізації.

Кожний розділ власних досліджень ілюстрований таблицями та рисунками з статистично опрацьованими результатами досліджень, завершувався висновком і бібліографією друкованих праць, які містили матеріали відповідного розділу.

Узагальнюючи матеріали дисертації (розділ 7), дисертант в порівнянні аналізує дані вітчизняних та закордонних науковців щодо проблеми адаптації передчасно народжених дітей з незрілим ТК і вказує, що ключовим механізмом запобігання виникненню ускладнень є успішна постнатальна адаптація, яка залежить від формування мікробіоти ТК та формування локального імунітету. Відмінності умов адаптації передчасно народжених дітей порівняно із здоровими створюють тло для розвитку НЕК, раннього та пізнього неонатального сепсису, а також затримки постнатального фізичного розвитку, що пов'язане з дефіцитом харчуванням в неонатальний період. Узагальнено та поаналізовано методи оцінки ризиків розвитку вказаних станів та профілактично-лікувальні методи. Узагальнений досвід світової науки дав змогу визначити аспекти, що потребують вивчення і визначити мету дисертаційної роботи та сформулювати завдання для її досягнення. Автором було чітко визначено критерії включення пацієнтів до дослідних груп та груп порівняння і перший етап проспективного дослідження.

Автором відмічено, що у дітей із групи захворювань частіше відмічались епізоди зниженої толерантності до ЕХ, які вимагали його корекції. Встановлено чинники ризику, які впливали на ризик виникнення захворювань, пов'язаних з порушеннями адаптації незрілого ТК, зокрема ПНС та НЕК, які переважно залежали від ступеня незрілості при народженні. Автор вказує, що ризик виникнення так званого НЕК, асоційованого з гемотрансфузіями, залишається суперечливим, пояснює механізм постгемотрансфузійного НЕК. У пошуку

методів профілактики НЕК та ПНС є оптимізація ЕХ. Шукаючи відповідь на дискусійне питання оптимального віку на момент початку ЕХ, за результатами власних спостережень автор вказує, що відтермінування початку ЕХ може призвести до тривалішого застосування центральних катетерів, тим самим збільшуючи не лише ризики набутих інфекцій, а і затримки адаптації та розвитку ТК. Результати дали змогу стверджувати, що вигодовування сумішами асоціюється з кращими показниками росту, однак і з вищим ризиком виникнення НЕК.

Отримані дисертантом дані узгоджуються з результатами нещодавно завершених масштабних досліджень LIFT та ELFIN і відрізняються від досліджень Manzoni та співавт., першого дослідження Ochoa та співавт., та дослідження Sherman та співавт., за підсумками яких виявлялось достовірне зниження частоти виникнення ПНС та НЕК у немовлят, які отримували ЛФ. Виявлено зростання рівнів ФК у передчасно народжених немовлят, які отримували ЛФ ентерально, однак ця динаміка не була статистично достовірною. Відмічено розбіжності у даних інших авторів.

Вивчаючи мікроекологічний аспект, автор показав, що біокорегуюча терапія поліпшує толерантність до ЕХ, а застосування *L. reuteri* DSM 17938 в передчасно народжених немовлят є безпечним, однак не зменшує частоту виникнення ПНС та НЕК. Водночас не вдалося виявити впливу застосування *L. reuteri* DSM 17938 на колонізацію незрілого травного каналу бактеріями *Lactobacillus spp.*. зростання кількості *Lactobacillus spp.* на тлі застосування *L. reuteri* DSM 17938 мало тимчасовий характер. Відмінність одержаних результатів та результатів досліджень інших науковців автор пов'язує з тривалішою антибіотикотерапією пацієнтів. Розглядаючи концепцію патогенезу НЕК, в дисертації вказано на зниження бактеріального різноманіття у ТК немовлят з НЕК, хоча це відрізняється від даних деяких інших науковців.

У підрозділах розділу 7 автор подає стратегію профілактики та прогнозування порушень постнатальної адаптації у передчасно народжених немовлят

Висновки конкретні, узгоджені із завданнями досліджень і повністю відображають суть проведеного дослідження. Список використаних джерел включає сучасні наукові праці, серед яких переважна більшість опублікована в міжнародних фахових реферованих періодичних виданнях з високим індексом цитування.

Рукопис дисертаційної роботи Добрика Дмитра Сергійовича «Прогнозування та профілактика порушень постнатальної адаптації незрілого травного каналу у передчасно народжених дітей» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія перевірено на плагіат за допомогою програми «StrikePlagiarism.com». У рукописі дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікацій, фабрикації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом наукового дослідження. Аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувача не виявив порушення автором академічної доброчесності. Дисертаційна робота є оригінальною завершеною науковою працею.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертацію написано державною мовою, за якістю та стилем викладення матеріалу робота відповідає сучасним вимогам. Незначні недоліки стосуються поодиноких орфографічних та пунктуаційних помилок, неправильного написання латиною назви деяких мікроорганізмів. У розділі 7 не слід було повторно вказувати методи досліджень і за можливості уникнути опису матеріалу, який викладено в попередніх розділах.

Зроблені зауваження та побажання не є принциповими, не зменшують її якість і не впливають на загальну позитивну оцінку.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити більший ризик розвитку НЕК, сепсису та інших небезпечних патологічних станів у дітей, в яких виявляли меншу кількість мікроорганізмів у випорожненнях?

2. Чи можна припустити, що грамнегативні опортуністичні бактерії, які виявляли в дітей, є шпитальними штамами, які можуть спричинювати ПІНМД?
3. У процесі моніторингу вагітності певною мірою можуть бути спрогнозовані ризики передчасних родів. Чи можливо проводити профілактику ускладнень у немовлят з незрілим ТК більшою чи меншою мірою специфічними заходами?
4. Чи прослідковували ви зв'язок між кількісними і якісними показниками мікробіоти фекалій і рівнем ФК?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Добрика Дмитра Сергійовича «Прогнозування та профілактика порушень постнатальної адаптації незрілого травного каналу у передчасно народжених дітей» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія, виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом доктора медичних наук, професора Добрянського Дмитра Олександровича є завершеною науковою працею, яка містить нове вирішення наукової задачі, а саме – удосконалення медичної допомоги передчасно народженим дітям з порушеннями постнатальної адаптації незрілого травного каналу шляхом виявлення немовлят з відповідним ризиком і впровадження профілактичних заходів, опрацьованих на підставі отриманих клінічних і лабораторних даних. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, об'ємом, рівнем та методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, теоретичною та практичною цінністю отриманих даних, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертація Добрика Дмитра Сергійовича «Прогнозування та профілактика порушень постнатальної адаптації незрілого травного каналу у передчасно народжених дітей» цілком відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової

спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія.

Офіційний рецензент:

Завідувачка кафедри мікробіології Львівського
Національного медичного університету
імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

Корнійчук О.П.