

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента**

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії та неонатології №1 Харківського національного медичного університету Гончарь Маргарити Олександрівни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Моштук Оксани Степанівни на тему «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 35.600.115 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, що утворена наказом МОН України № 1505-з від 29.05.2024 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Дослідження проведене під науковим керівництвом д.м.н., професора, завідувача кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Кісельової Марії Миколаївни.

**Актуальність обраної теми дисертації**

Наукове дослідження Моштук О.С. присвячено одній з поширених, складних, остаточно не вирішених проблем сучасної педіатрії, а саме, вдосконаленню діагностики і підходів до медичного менеджменту немовлят з кольками шляхом уточнення етіології, вивчення механізмів їх виникнення.

Наразі широко відомі значні досягнення сучасної медицини, серед яких важливим кроком є оновлені положення Римських критеріїв IV (2016), ключовою відмінністю яких від попередніх документів стало виокремлення нового робочого терміна – «порушення цереброінтестинальної взаємодії», тобто виділення осі «головний мозок – кишечник», порушення

функціонування якої пов'язують з виникненням симптомів з боку ШКТ. Однак, етіологія і механізми розвитку надмірного плачу при кольках у немовлят залишаються остаточно не зрозумілими, мультифакторіальними. В то же час, частота кольок є значною, варіюючи від 1,5% до 30% за даними різних авторів, у дітей від народження до 4-5 місяців життя. Роль кишкової мікрофлори в ранньому віці та її вплив на здоров'я кишечника з подальшим формуванням захворювань також залишаються не остаточно з'ясованими. Відомо, що мікрофлора кишечника впливає на організм за допомогою імунної відповіді, а взаємодія з бактеріями є важливою в процесі створення балансу між Th1 і Th2-клітинами. Дослідження рівня балансу Th1 і Th2-клітин у немовлят з кольками, що знаходяться на природному та доповненому вигодовуванні, а також оцінка зв'язків між складом мікрофлори кишечника дитини і балансом Th1 і Th2 є важливими.

Таким чином, дослідження Моштук О.С. є актуальним, спрямованим на вивчення і доповнення чинників, асоційованих з виникненням кольок у немовлят, можливостей своєчасної діагностики, усунення відповідної ШКТ симптоматики у дитини та профілактики функціональних розладів кишечника, а також етапної патогенетичної корекції даних станів з урахуванням індивідуальних особливостей дитини. Зі зростанням кількості передчасно народжених дітей збільшується частота лікування їх антибіотиками.

Тому мета дослідження, а саме, підвищення ефективності прогнозування, ранньої діагностики, комплексу медичних заходів у немовлят з кольками шляхом розробки та обґрунтування комбінованого способу профілактики і корекції кольок шляхом визначення клініко-мікробіологічних та біохімічних особливостей перебігу їх у немовлят, що отримували антибіотики в неонатальному періоді, є актуальною і практично спрямованою.

Дисертаційне дослідження Моштук О.С. має зв'язок з науковими планами, темами Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, є фрагментом НДР кафедри педіатрії і неонатології ФІДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького:

«Вивчення впливу еколого-соціальних та мікроекосоціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики» (2019-2023, № державної реєстрації: 0114U000108). Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Автором вперше проведено комплексне вивчення особливостей клінічних проявів колюк у немовлят віком від 14 діб життя до 6 міс. спостереження, в анамнезі яких мало місце лікування антибіотиками, шляхом проведення клініко – мікробіологічних і біохімічних досліджень.

Вперше визначено зміни в імунному статусі цієї групи пацієнтів, шляхом оцінки порівняльного зв'язку між якісною мікробною колонізацією та станом процесів травлення у кишечнику і розвитком колюк; вивчено кількісні особливості окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+) і гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при колюках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят, яких лікували антибіотиками.

Обґрунтовано 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.

Дисертантка вперше вивчила окремі фракції клітинного (CD3+, CD4+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при колюках різного ступеня важкості клінічних проявів, у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, які отримували антибіотикотерапію, що суттєво доповнює наукові дані про патогенетичні механізми розвитку колюк різного ступеня тяжкості серед досліджуваної вибірки немовлят. Вперше доведено прогностичну інформативність вивчення кількісних особливостей окремих показників клітинного (CD3+, CD8+, CD56+), гуморального (CD19+, CD20+) імунітету при колюках різного ступеня важкості клінічних проявів

Досліджено і уточнено інформацію щодо факторів ризику, які дозволяють прогнозувати розвиток колюк у немовлят.

Науково обґрунтовано і визначено напрямки профілактики колюк у немовлят, які не отримують грудного вигодовування.

Таким чином, дисертаційна робота має наукову новизну, що за кваліфікаційними ознаками відповідає нормативним вимогам.

**Практичне значення** дисертаційної роботи Моштук О.С. полягає в тому, що автор запропонувала конкретні практичні рекомендації щодо удосконалення діагностично-лікувального алгоритму і верифікації діагнозу колюк у немовлят, які отримали антибіотикотерапію і перебували на природному/доповненому вигодовуванні, що включає, крім загальноприйнятих методів, додаткові мікробіологічні і біохімічні методи дослідження, діагностична цінність яких доведена в проведеній науковій роботі.

Включення в запропонований авторкою алгоритм додаткових досліджень з доведеною діагностичною цінністю дає змогу прогнозувати перебіг функціональних розладів, а саме, колюк, та індивідуалізувати тактику лікування. Автором було опрацьовано та впроваджено у практику лікарів - педіатрів та лікарів загальної практики - сімейної медицини.

Новизна та практична значущість дослідження підтверджується достатнім впровадженням результатів дослідження у клінічну практику (ТОВ КСМ «Біхелсі», Центр дитячої медицини, лікарня «Охматдит», м. Львів).

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.** Проведений у достатньому об'ємі аналіз 104 сучасних наукових публікацій за темою дослідної роботи (із них 98 латиною та 6 кирилицею) зарубіжних та вітчизняних авторів з досліджуваної тематики, ретельне опрацювання їх автором з глибоким аналізом в аспекті можливостей підвищення ефективності прогнозування, ранньої діагностики, оптимізації

комплексу медичних заходів у новонароджених і немовлят з кольоками є ґрунтовним, містить дані сучасної літератури і відображує професійну компетентність дисертантки. В першому розділі «Літературний огляд» Зроблені автор висвітлює сучасні погляди на епідеміологічні особливості виникнення кольок у немовлят; клінічне значення процесів становлення мікробіоценозу і виду вигодовування у виникненні функціональних розладів травлення у даної категорії пацієнтів, наводить відомості про клінічний перебіг кольок, особливості медичного менеджменту немовлят. Висновки автора є логічними і обґрунтованими.

*Другий розділ* включає підрозділи з ретельним описом дизайну дослідження, що передбачав виконання 7-и взаємопов'язаних етапів дослідної роботи; застосування лабораторних методів дослідження та статистичного аналізу, що в цілому забезпечило чітку логічну послідовність виконання роботи, дозволило на сучасному рівні опрацювати отримані результати власних досліджень, систематизувати їх та сформувані висновки.

*У третьому розділі* дисертації автор висвітлює частоту і чинники ризику кольок у немовлят віком від двох тижнів до шести місяців, що отримували антибіотики.

Результати дослідження показали, що немовлят з різною тяжкістю проявів кольок за тривалістю періодів «безпричинного» плачу (год) ( $p < 0,001$ ).

Серед усіх встановлених автором факторів ризику, виокремлено такий важливий фактор ризику для розвитку симптомів кольок, як недостатнє грудне вигодовування. Природнє вигодовування і його тривалість також віднесені автором до вагомих керованих факторів ризику ( $p = 0,025$ ). В той же час, дисертанткою не виявлено відмінностей між групами з штучним і доповненим вигодовуванням. Отримані результати розширили уяву стосовно залежності частоти розвитку і тяжкості кольок у новонароджених від якості вигодовування.

*У четвертому розділі* авторкою отримано і влучно проаналізовано результати мікробіологічного дослідження калу, а саме, зміни при

мікроскопічному та макроскопічному дослідження зразків калу. Дані дисертантки узгоджуються з тим, що порушення балансу мікробного пейзажу кишечника є передбачуваним джерелом утворення надмірної кількості газів з наступним розвитком яскравої клінічної маніфестації колюк у немовлят, в анамнезі яких була антибіотикотерапія. Дисертантка висвітлює особливості бактеріологічного дослідження калу у немовлят з важким перебігом колюк, до яких відносить зменшення кількості біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички. Перелічене вище, на думку автора, зумовлювало активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів; присутність в копрограмі йодофільних бактерій розцінено як свідотство причетності колюк у новонароджених основної групи до функціональних розладів травлення, бродильної диспепсії.

Встановлено достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, що має практичне значення для лікарів практичної охорони здоров'я. Наявність нейтрального жиру, жирних кислот свідчило про порушення процесу всмоктування жирів у кишечнику і, на думку автора, супроводжувалось з порушенням зовнішньої секреторної функції підшлункової залози, потенціуючи функціональну дисфункцію ШКТ з маніфестацією у вигляді колюк. Дисертант надає інтерпретацію всім отриманим результатам з оговоренням окремих складових механізму розвитку колюк.

Дисертанткою досліджено зміни в імунологічному статі пацієнтів, а саме, у немовлят з важким клінічним перебігом колюк віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 міс віку, значні відхилення окремих показників клітинного і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; CD19+ , CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+. Виявлені відмінності доповнюють існуючі наукові дані стосовно того, що вираженість клінічної картини перебігу колюк у немовлят після лікування антибіотиками асоціюється з імунологічними зрушеннями у вигляді дизбалансу роботи імунної системи, зниження імунологічної реактивності організму. Доведено

прямий взаємозв'язок рівня показників запалення в крові дітей основної рупи з результатами вивчення бактеріологічних особливостей калу (наявністю біфідобактерій, лактобацил, умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів, загальною кількістю кишкової палички. Цікаву імунологічну характеристику отримано у новонароджених з наявністю грибів у калі, а саме, зниження в крові рівеню CD4+ та збільшення рівню CD19+. Таким чином, автор доводить, що застосування антибіотиків не тільки сприяє виникненню функціональних порушень травлення, але й негативно впливає на клітинну і гуморальну ланки імунної системи.

*У п'ятому розділі* наукової роботи науково обгрунтовано і представлено пропозиції автора що до медичного супроводу дітей з кольками, що отримували антибіотики з народження до шести місяців. Так, складові медичного менеджменту кольок у немовлят доповнено пропозицією вигодовування виключно грудним молоком до шестимісячного віку та використання препаратів певних штамів біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички та індивідуальним призначенням вибором загальнозміцнюючих складових медичного супроводу.

Сформульовані автором дисертаційної роботи висновки є комплексними та виваженими, впливають зі змісту роботи, що дозволяє вважати їх обгрунтованими та достовірними, такими, що відповідають меті і завданням дослідження.

Запропоновані *практичні рекомендації* є обгрунтованими, актуальними, важливими для практичної охорони здоров'я. Практичні рекомендації були ефективно апробовані і можуть бути рекомендованими для практичного використання.

*Дизайн дослідження* повністю відповідає меті роботи, є сучасно побудованим і логічним що до виконання сформульованих завдань. Обсяг використаних методів дослідження є сучасним і достатнім. Отримані автором результати, їх узагальнення та наукова інтерпретація викладені переконливо, базуються на достовірних даних, отриманих в результаті якісного

статистичного аналізу. Висновки конкретні, витикають з результатів дослідження. Висловлені в роботі Моштук О.С. наукові положення та рекомендації є достовірними і науково обґрунтованими.

**Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.**

За матеріалами дисертації автором опубліковано 7 наукових праць: з них 2 статті – у виданнях, індексованих базою Scopus, 1 стаття - у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України; 1 стаття - у інших виданнях. Автор має друковані праці, що відображають апробацію матеріалів дисертації.

Основні положення дисертації та результати наукових досліджень, які повною мірою розкривають досліджувану проблему, були оприлюднені й обговорені на міжнародному і галузевому рівнях. Результати дисертаційного дослідження доповідались на науково-практичних конференціях із міжнародною участю, а саме: на науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки "Наукові дослідження та інновації в медицині: актуальні питання, відкриття і досягнення", 21 травня 2021 р. на базі ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків; на I науково-практичній конференції з міжнародною участю (Український журнал перинатології і педіатрії); на XVI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти модернізації науки: стан, проблеми, тенденції розвитку», яка відбулася дистанційно (07 грудня 2021 р., м. Тампере (Фінляндія).

**Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.**

Дисертаційна робота Моштук Оксани Степанівни побудована за традиційною схемою наукових рукописів відповідно до вимог ДАК, викладена на 137 сторінках друкованого тексту, основний текст складає 116 сторінок. Робота складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, основної частини зі вступом, аналітичним оглядом релевантних



інформаційних джерел, розділу про матеріали і методи досліджень, 5 розділів власних досліджень з аналізом та узагальненням їх результатів, висновків та практичних рекомендацій, а також переліку використаних джерел (104 найменування, із них 6 - кирилицею та 98 - латиною). Робота ілюстрована 12 рисунками, 9 таблицями.

Назва дисертації відповідає змісту. Дисертація написана літературною українською мовою, з дотриманням наукового стилю викладу матеріалу.

У *Вступі* автор дисертації обґрунтовує актуальність досліджуваної проблеми, формулює мету і завдання дослідження, стисло відображає загальні положення і характеристику роботи.

*Перший розділ* дисертації написаний літературною мовою, у загальноприйнятому стилі, містить огляд даних сучасних літературно-інформаційних джерел з аналітичними висновками здобувачки, в яких вона вдало і в повній мірі розкриває сучасний стан проблеми, що вивчає.

У *Другому розділі* – «Матеріали та методи досліджень», автор наводить дизайн наукового дослідження, яке складалось з 7-и послідовних етапів; критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження. Наведено детальний перелік лабораторних клінічних, біохімічних, імунологічних даних, клініко-анамнестичних показників, дослідження яких автор вважала необхідними для вирішення завдань і досягнення мети дослідження.

У *третьому розділі* авторкою висвітлено частота і чинники ризику кольок у немовлят віком від двох тижнів до шести місяців, що отримували антибактеріальну терапію.

Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований рисунками і таблицями та завершується резюме у якому автор робить важливий висновок, що за тривалістю періодів «безпричинного» плачу можна визначати важкість клінічного перебігу кольок.

Автор доводить, що важливим фактором ризику розвитку симптомів кольок у немовлят є недостатнє грудне вигодовування і визначає вірогідну відмінність між основною групою немовлят і групою порівняння.

У Четвертому розділі здобувачкою висвітлено клінічне значення процесів становлення мікробіоценозу, виду вигодовування у виникненні функціональних розладів травлення у немовлят. Автор доводить, що значне зменшення кількості біфідобактерій, лактобацил, кишкової палички в тікробіомі кишківника зумовлює активізацію умовно-патогенних ентеробактерій та ентерококів; висловлює думку, що кольки є різновидом функціональних розладів травлення, бродильної диспепсії, зокрема, у немовлят віком від 14 днів до 6 міс. життя, яким проводилась антибіотикотерапія. Враховуючи отримані дані (достовірну різницю між показниками копрограми у дітей досліджуваних груп, нейтральний жир і жирні кислоти у зразках випорожнень; мила, слиз, іодофільна флора), дисертантка робить висовки про формування недостатності шлункового перетравлення, недостатності процесів перетравлення в тонкій кишці, які передують розвитку бродильної диспепсії у немовлят основної групи. В цілому продемонстровано і уточнено можливі зміни показників при мікро- та макроскопічному дослідженні калу, які супроводжувалися змінами імунологічних показників крові дітей досліджуваних груп

Родзинкою глави є виявлені Муштак О.С. значні відхилення окремих показників клітинного і гуморального імунітету: CD3+; CD4+; CD19+ в сторону зменшення значень та в бік збільшення, кластерів диференціації CD8+; CD20+; NK-клітини CD56+ у немовлят з важким клінічним перебігом кольок віком від 2 тижнів до 6 міс, яких лікували антибіотиками.

Є важливим виявлений в процесі дослідження прямий взаємозв'язок рівня лейкоцитів в крові дітей основної групи із бактеріологічними показниками калу, а саме, біфідобактеріями, лактобацилами, загальною кількістю кишкової палички, умовно-патогенними ентеробактеріями та ентерококами.

Отримані в розділі дані суттєво розширюють сталі уявлення щодо ланок патогенезу кольок у немовлят і є важливими для практичної діяльності неонатологів і педіатрів.

П'ятий розділ дисертації присвячений медичному супроводу дітей з

кольками, що отримували антибіотики з народження до шести місяців, шляхом вигодовування виключно грудним молоком до шестимісячного віку та використання препаратів штамів корисних бактерій біфідобактерій, лактобацил, кишкової палочки та вибором загальнозміцнюючих складових медичного супроводу у кожному індивідуальному спостереженні.

Характеризуючи розділи власних досліджень загалом, вважаю важливим підкреслити, що Моштурк О.С. провела сучасне комплексне дослідження, результати якого, безумовно, заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Логічне фахове резюме автора до кожного розділу базується на детальному аналізі отриманих результатів з позицій сучасних наукових поглядів. Розділи завершуються переліком публікацій, в яких було оприлюднено отримані дисертанткою результати.

Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень, проведених Моштурк О.С. є достатнім для обґрунтування наукових положень і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

Висновки конкретизують найбільш значущі наукові та практичні результати роботи та в повному обсязі розкривають поставлені в дисертаційному дослідженні мету і завдання.

Практичні рекомендації базуються на результатах проведених досліджень, є конкретними і доступні для використання у практичній медицині.

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

Дисертаційна робота Моштурк О.С. виконана на високому методологічному рівні. Методичний підхід, що використано в роботі, слід вважати сучасним і адекватним завданням дослідження; дослідження проведені з використанням сучасних інформативних методик, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Суттєвих зауважень щодо оформлення дисертації, первинної документації та інтерпретації автором основних положень немає. Є побажання внести уточнення до деяких показників, що наведені в роботі, з урахуванням

загальноприйнятих вимог до статистичних показників (середній вік 2 місяці). А також виправити синтаксичні та стилістичні помилки (стор. 3, 4, 6), видалити повтори (стор.6, 43).

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для наукової дискусії:

1. Чи спостерігали Ви розвиток антибіотико-асоційованої діареї у немовлят досліджуваних груп? Якщо так, то наскільки часто і яку саме форму ААД було діагностовано?
2. Відомо, що клострідії (не токсичні форми) складають близько 3.3-13.1% мікробіому кишок здорової людини. За результатами Ваших досліджень, клострідії не виявлено у пацієнтів обстежених груп. Як Ви можете це пояснити? Які ще особливості мікробіому немовлят Ви могли б відзначити за даними власних спостережень?
3. Чи виключали Ви наявність непереносимості лактази у дітей досліджуваних груп? Якщо так, то яким чином.
4. Чи мали діти основної групи супутні захворювання під час проведення обстеження?

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

Рукопис дисертаційної роботи Мошчук Оксани Степанівни «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією», на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 Педіатрія, перевірено на плагіат за допомогою програми Strike Plagiarism. Усі посилання та список літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України. Дисертанткою дотримані вимоги норм законодавства про авторське право. Аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувачки не виявив порушення автором академічної доброчесності. Дисертаційна робота Мошчук Оксани Степанівни є оригінальною завершеною науковою працею.

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

Дисертаційне дослідження Мошук Оксани Степанівни «Клініко-мікробіологічні і біохімічні особливості кольок у немовлят, асоційованих з антибіотикотерапією», виконане у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, є завершеною самостійно виконаною науковою роботою, яка містить нові науково-обґрунтовані результати, що мають суттєве теоретичне та практичне значення для педіатрії і неонатології, поглиблюють сучасні знання щодо патогенетичних механізмів розвитку і клінічних проявів кольок у немовлят віком від 2 тижнів до 6 місяців, яких лікували антибіотиками в період від народження до 6 місяців життя.

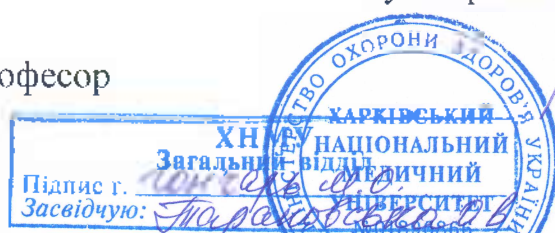
Дисертація за актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів та відсутністю порушень академічної\* доброчесності повністю відповідає «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 із змінами та доповненнями від 12 січня 2022 р. та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор, Мошук Оксана Степанівна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

### **Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри педіатрії №1 та неонатології

Харківського національного медичного університету.

д. мед. наук., професор



Маргарита Гончар