

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України Похилька Валерія Івановича на дисертаційну роботу Чернопищук Наталії Петрівни «Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.**

### **Актуальність теми дисертації.**

Некротичний ентероколіт (НЕК) є вагомою причиною захворюваності і смертності новонароджених, особливо передчасно народжених немовлят. Частота НЕК становить 1-3 випадки на 1000 народжених живими дітей. НЕК обумовлює 2-5% всіх госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії новонароджених. Такі пацієнти часто потребують проведення хірургічного втручання, подовженої госпіталізації внаслідок різних ускладнень (непрохідність кишечника, синдром короткої кишки, холестази). Багатоцентрові дослідження, проведені в Європі, Північній Америці, Австралії, Новій Зеландії наприкінці минулого тисячоліття, демонстрували частоту НЕК до 13% серед новонароджених дітей з ГВ  $\leq$  33 тижнів або масою при народженні  $\leq$  2500 г. Американські науковці говорять про те, що в останні роки має місце стабілізація захворюваності на НЕК серед недоношених новонароджених з екстремально малою масою при народженні, і навіть її зниження з 13% до 9% на тлі впровадження стандартизованих стратегій годування. Частота летальності серед недоношених дітей з НЕК складає від 15-63%, при повторних епізодах НЕК до 4-10%, стриктурах кишківника – 12-35%, синдромі короткого кишківника – 20-35%, неврологічних порушеннях - 30-50%. Слід зазначити, що частота летальних випадків внаслідок НЕК у новонароджених не змінилася за останні 20 років і становить 10-50% та навіть до 100% при найбільш важкому перебігу захворювання.

Останні майже 70 років триває визначення оптимальних діагностичних підходів до НЕК та визначення головних маркерів, які впливають на його розвиток. Дослідження останніх років показують, що зниження частоти НЕК може бути досягнуте завдяки реалізації комплексних ініціатив щодо профілактики, включаючи вигодовування грудним молоком, стандартизованих протоколів вигодовування недоношених дітей, протокольних підходів до трансфузії еритроцитів та антибактеріальної терапії, поліпшення діагностики НЕК. Імунний дефіцит, який є у недоношених пояснює розповсюдженість та тяжкість НЕК у даної когорти дітей. Ефективність профілактичних стратегій з використанням грудного молока підкреслює необхідність реалізації в Україні програм направлених на підтримку грудного вигодовування та створення банків грудного молока.

Gephart SM та співавтори в 2014 році запропонували модель прогнозування НЕК (GutCheck<sup>NEC</sup>), що включала 10 клінічних факторів ризику (гестаційний вік, трансфузія еритроцитів в анамнезі, рівень НЕК, пізній неонатальний сепсис, множинні інфекції, гіпотонія, лікування інотропними препаратами, раса, вихідний статус, метаболічний ацидоз) і два редуктора ризику (грудне вигодовування на 7 і 14 дні життя і пробіотики), показали достовірність отриманих результатів для ідентифікації випадків хірургічної стадії НЕК та летальних наслідків.

Зокрема, Samuels N. та співавтори (2017) вважають істотними прогностичними предикторами НЕК: малу масу при народженні, малу масу для гестаційного віку, малий гестаційний вік, допоміжну вентиляцію, передчасний розрив плодових оболонок, етнічну приналежність, сепсис, народження не в третинному центрі неонатальної допомоги, а також артеріальну гіпотонію (підвищений ризик), терапію сурфактантами (суперечливі результати) і кесарів розтин (зниження ризику).

Симпозіум, що проходив у Каліфорнії в 2017 році та був присвячений проблемам некротизуючого ентероколіту, трансдисциплінарному підходу до поліпшення результатів виживання дітей з НЕК, наголосив на необхідності запровадження нових діагностичних підходів до діагностики НЕК.

Тому, робота Чернопищук Н. П., яка присвячена клініко-діагностичним особливостям некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей є практичним підґрунтям для лікарів неонатологів, дитячих хірургів та інтенсивістів, оскільки дозволяє отримати відповіді на наступні ключові питання:

1. Які перинатальні чинники ризику НЕК та важкості його перебігу у передчасно народжених дітей асоціюються з летальними наслідками та розкривають ефективність існуючих на тепер діагностичних алгоритмів.
2. Діагностичну цінність вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей з НЕК.
3. Клінічні особливості перебігу НЕК в залежності від важкості захворювання у дітей, які народилися передчасно у Вінницькому та Житомирському регіонах.

З урахуванням на це дисертаційна робота Чернопищук Наталії Петрівни, метою якої стало підвищити ефективність діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), і виявлення факторів ризику виникнення та летального наслідку НЕК, є актуальною.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.** Виконання роботи проводилось в межах НДР науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075).

### **Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів.**

Здобувачем вперше встановлено, що вміст білка, котрий зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові передчасно народжених дітей є раннім маркером некротичного ентероколіту та його тяжкості.

Доведено наявність взаємозв'язку між вмістом I-FABP у сироватці крові та масою тіла, терміном гестації, вмістом тромбоцитів у сироватці крові, кількістю

моноцитів у лейкоцитарній формулі, підвищеним рівнем СРБ та початком ентерального харчування у цих дітей.

Вперше встановлено, що спосіб діагностики НЕК шляхом визначення рівня білка I-FABP в сироватці крові дозволяє виявити некротичний ентероколіт у передчасно народжених дітей та запропонована модель має високу діагностичну цінність.

Доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику розвитку некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей. Ризик хвороби мають передчасно народжені діти від матерів з екстрагенітальними захворюваннями, ускладненою вагітністю, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, а також діти, що мали оцінку по шкалі Апгар на 1 хв життя  $\leq 6$  балів, діти, яким була виконана катетеризація пупкової вени, пізно розпочате годування ( $\geq 12$  год. від народження) та діти у яких було відсутнє грудне вигодовування з 1 доби життя. Найчастіше НЕК виникає на тлі внутрішньоутробної інфекції, сепсису, гіпоксично-ішемічного ураження.

Показані особливості вигодовування передчасно народжених дітей та їх впливу на розвиток НЕК III стадії: пізній початок ентерального харчування, відсутність грудного молока на 7 та 14 добу життя, тривале перебуванням дітей на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд та повне, або часткове парентеральне харчування, а також необхідність проведення повторних курсів повного парентерального харчування.

Встановлено, що ризик смерті дітей з НЕК асоціюється з чоловічою статтю, запальними змінами в плаценті, переливанням еритроцитів у дітей, інфекційними захворюваннями матері під час вагітності, тромбоцитопенією, розвитком поліорганної недостатності.

Доповнено наукові дані, щодо особливостей патоморфологічних змін в стінці кишки: наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки кишки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію та її провідну роль в танатогенезі захворювання; поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у запропонованому визначенні в якості діагностичного маркера вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти, у сироватці крові передчасно народжених дітей. Представлений алгоритм дій має практичну спрямованість саме для лікарів неонатологів, анестезіологів та дитячих хірургів оскільки дозволить своєчасно діагностувати НЕК, а також диференціювати дітей по перебігу захворювання й дозволить своєчасно застосувати превентивні заходи.

Дисертаційна робота Чернопищук Н. П. має практичну спрямованість, що полягає у визначенні предикторів ризику виникнення та летального наслідку НЕК у передчасно народжених дітей.

Практичне значення роботи підтверджується впровадженням результатів дослідження в клінічну практику достатньої кількості лікувальних установ різних регіонів України та наявністю патента на корисну модель: «Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей» (№ 131451 від 10.01.2019, бюл.№1).

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

Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості пацієнтів та здорових новонароджених із застосуванням сучасних та інформативних лабораторних й інструментальних методик. Ступінь репрезентативності досліджуваних груп, методологія дослідження, рівень статистичного аналізу є цілком достатніми. З огляду на це основні положення та висновки дисертації можна вважати вірогідними та обґрунтованими.

Робота виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів щодо медичних досліджень у дітей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог МОН України, викладена на 169 сторінках машинописного тексту (основний текст – 140 сторінок) та складається з анотації, вступу, огляду літератури,

опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій та переліку використаної літератури в кількості 170 джерел (34 – кирилицею та 136 – латиницею) та додатків. Робота написана українською мовою і достатньо ілюстрована – містить 38 таблиць та 13 рисунків.

### **Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.**

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано завдання, охарактеризовано методи дослідження, розкрито суть наукової новизни дослідження, практичне та теоретичне значення отриманих результатів, впровадження та апробації результатів роботи, викладено дані щодо висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях та задекларовано особистий внесок здобувача.

В огляді літератури проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел, щодо особливості етіології і патогенезу некротичного ентероколіту, клініки та сучасних підходів до його діагностики у дітей, проаналізовані маркери НЕК. Також представлені превентивні технології розвитку НЕК у передчасно народжених дітей.

Глибина літературного пошуку та рівень аналізу є достатніми. Огляд літератури демонструє актуальність обраної теми, її теоретичне та практичне значення, має аналітичний характер і за своїм обсягом відповідає вимогам до кандидатських дисертацій.

У другому розділі дисертантом представлено детальний опис застосованих методів дослідження, включаючи методи статистичного аналізу. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними.

У третьому розділі були проаналізовані особливості перебігу, клінічних проявів НЕК у передчасно народжених дітей та впливу перинатальних факторів на його формування. Цікавими є представлені дані стосовно особливостей вигодовування передчасно народжених дітей.

В четвертому розділі «Дослідження діагностичної цінності білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), у сироватці крові у передчасно народжених дітей з НЕК та

інших діагностичних маркерів» представлені результати клініко-лабораторного обстеження досліджуваних груп.

За результатами проведеного дослідження автор докладно висвітлила закономірності, щодо визначення важкості стадій НЕК в залежності від рівня в крові I-FABP білку. Було показано, що I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК, а також те, що він корелює із важкістю захворювання. За результатами ROC-аналізу показано, що показник I-FABP  $\geq 1484,0$  пг/мл в сироватці крові дозволяє виявити НЕК III стадії у передчасно народжених дітей з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа (AUC) під ROC-кривою становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Досить цікавими є результати п'ятого розділу, де відображені дані власних досліджень щодо клініко-параклінічних особливостей НЕК у передчасно народжених дітей, які померли, що базується на даних про 21 пацієнта.

Простежено також залежність між патоморфологічними відмінностями при гістологічному дослідженні стінки кишки у передчасно народжених дітей з різними стадіями НЕК в залежності від причини виникнення захворювання – інфекції чи гіпоксії. Дисертант показав, що наявність лімфогістіоцитарної інфільтрації підслизової оболонки свідчить про перенесену перинатальну гіпоксію і її провідну роль в танатогенезі захворювання, тоді як поліморфноклітинна сегментоядерна нейтрофільна інфільтрація асоціюється з перинатальною інфекцією.

В кінці кожного розділу власних досліджень автор робить висновки щодо отриманих результатів та наводить перелік публікацій, що розкривають суть дисертаційної роботи.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представляє собою стислий опис всього дослідження у співставленні з результатами інших досліджень, що надає йому характер дискусії. Науково обґрунтовано індивідуальне бачення питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Положення та висновки роботи сформульовані у вигляді узагальнюючих і конкретних висновків, які відображають основні наукові досягнення виконаного

дослідження та свідчать про вирішення поставлених завдань. В кінці роботи також чітко сформульовані практичні рекомендації, які відповідають задачам дослідження.

Зміст автореферату відображає обсяг, методи дослідження, обґрунтовані результати, висновки та практичні рекомендації, що викладені в рукописі дисертації.

Матеріали дисертації доповідались на багатьох всеукраїнських та міжнародних наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитися з результатами праці та впровадити найбільш вагомі розробки в свою діяльність.

**Результати досліджень впроваджено в клінічну практику** Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирського обласного перинатального центру, Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ», Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні та в навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 12 наукових праць, 4 з яких – статті у фахових наукових виданнях України, 4 статті – у журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті – у зарубіжному фаховому виданні, 5 – у матеріалах конгресів, конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель. Всі основні положення та висновки дисертації повністю відображені в опублікованих працях.

### **Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до окремих фрагментів та положень роботи є наступні побажання, які виникли в ході рецензування. Вони не є принциповими та суттєво не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність, і науково-практичну цінність:



1. До практичних рекомендацій бажано було б додати алгоритм ведення пацієнтів з НЕК з урахуванням отриманих даних відносно початку харчування, його виду та факторів ризику.
2. За результатами досліджень варто було б оформити інформаційний лист та нововведення в систему охорони здоров'я України для більш широкого впровадження у практику, що підвищило б практичну складову роботи.

**У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:**

1. Уточніть, будь ласка, як саме необхідно змінити дозу призначення симпатоміметичної підтримки у дітей з НЕК за даними УЗД в залежності від індексу резистентності мезинтеріальних судин? Чи проводили Ви цей метод діагностики при УЗД черевної порожнини у пацієнтів ваших дослідних груп?
2. Конкретизуйте, критерії відміни ентерального харчування у дітей з НЕК в залежності від отриманих вами факторів, що впливали на несприятливий перебіг захворювання?
3. Як би Ви змінили лікувальну тактику представлених в дисертаційній роботі восьми дітей з НЕК III стадії з синдромом поліорганної недостатності та анурії, враховуючи результати отримані під час проведеного вами дослідження та чи проводився цим дітям перитонеальний діаліз як один із методів детоксикації при НЕК?

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

Дисертаційна робота Чернопищук Наталії Петрівни «Клініко-діагностичні особливості некротичного ентероколіту передчасно народжених дітей», виконана під керівництвом д. мед. н., професора Яблонь Ольги Степанівни, є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішено актуальну задачу сучасної педіатрії щодо підвищення ефективності діагностики некротичного ентероколіту (НЕК) у передчасно народжених дітей шляхом визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), та виявленню факторів ризику виникнення та летального

Робота виконана на відповідному науково-методичному рівні, має достатню наукову новизну та практичну цінність. Мету роботи досягнуто, завдання дослідження виконано.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів, науковою новизною, практичною і теоретичною значимістю дисертаційна робота Чернопищук Наталії Петрівни повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року; № 1159 від 30.12.2015 року та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

#### Офіційний опонент

професор кафедри педіатрії №1  
з пропедевтикою та неонатологією  
Української медичної стоматологічної академії,  
д. мед. н., професор

В.І. Похилько

