

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВОЇ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук (спеціальність 14.01.10 – педіатрія), професора, завідувача кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України Гончарь Маргарити Олександрівни на дисертаційну роботу Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Актуальність теми дослідження

Актуальність дослідження Крутенко Наталії Володимирівни зумовлена високою поширеністю гастродуоденальної патології серед дітей, яка часто супроводжується системними порушеннями, зокрема з боку серцево-судинної та нервової систем. За останні два десятиліття спостерігається зростання захворюваності на патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що супроводжується підвищеним ризиком формування коморбідних станів.

Відомо, що поєднання гастроінтестинальних і серцевих симптомів вперше було описано в середині XX століття та отримало назву "гастрокардіальний синдром", або синдром Ремхельда, до клінічних проявів якого відносили прекардіальний дискомфорт, задишку, серцебиття та відчуття перебоїв в роботі серця.

Серед основних проаритмогенних механізмів у пацієнтів з хронічною гастроентерологічною патологією розглядають анатомічний зв'язок між стравоходом і передсердями, локальне запалення, зумовлене рефлюксом, іритацию нервових сплетень, а також надмірну стимуляцію блукаючого нерва. Вважають, що ці фактори сприяють створенню аритмогенного субстрату і можуть бути причиною розвитку серцевих аритмій.

Особливу увагу дослідників привертає взаємозв'язок між вегетативним дисбалансом і розвитком кардіального синдрому, що проявляється порушеннями ритму, провідності та, імовірно, органічними змінами міокарда.

За даними Triki L., Gammoudi N., Chtourou L. зі співавт. (2024), наявність високого парасимпатичного тону у пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та дисрегуляції балансу парасимпатичної та симпатичної систем підкреслює важливість ранньої діагностики та моніторингу гастродуоденальних захворювань, враховуючи їх потенційний вплив на серцево-судинну та нервову системи. У контексті цього надзвичайно важливими є пошуки сучасних підходів до ранньої діагностики та прогнозування серцево-судинних порушень у молодих пацієнтів і підлітків. Останнім часом можливості ранньої діагностики все частіше розглядаються з позицій вивчення рівню високочутливих кардіоспецифічних біомаркерів. Дані про зміни таких показників у дітей із гастродуоденальною патологією наразі відсутні.

Отже, представлене наукове дослідження є актуальним, своєчасним і має суттєве значення для клінічної педіатрії та дитячої кардіології.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на клінічних базах кафедри медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна (ДУ «ІОЗДП НАМН» та КНП «МДКЛ № 19 ХМР») в рамках науково-дослідної роботи: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Обґрунтованість основних положень і представлених висновків підтверджується значним обсягом первинного матеріалу (обстежено 162 підлітка), доцільним вибором методів дослідження та належною статистичною обробкою результатів, що забезпечує їх високу достовірність і репрезентативність.

Наукові положення та практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власних досліджень підлітків із хронічним гастродуоденітом (із поєднанням або без поєднання з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою),

виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Обсяг клінічних досліджень є достатнім для коректного статистичного аналізу, результати якого відповідають сучасним вимогам доказової медицини.

Застосовані статистичні методи відповідають характеру отриманих даних і підтверджують вірогідність результатів. Таблиці, графіки та ілюстрації, наведені в дисертації, є інформативними, переконливими й достатніми для ілюстрації отриманих результатів. Висновки сформульовані чітко, конкретно, логічно узгоджуються з метою, завданнями та отриманими даними.

Дослідження проведено з дотриманням етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини. Протоколи дослідження погоджені комісією з біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (витяги з протоколів № 5 від 13 березня 2024 року та № 5/1 від 19 лютого 2025 року). Порушень біоетичних норм не виявлено.

Дисертація оформлена державною мовою відповідно до вимог академічного письма та наукового стилю. Робота містить 23 рисунки та 57 таблиць, що значно підвищує її інформативність. Здійснено ґрунтовний аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, що забезпечило належний контекст для інтерпретації результатів. Основні положення викладено послідовно, а сформульовані висновки повною мірою відповідають поставленим у дослідженні цілям і завданням.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

Новизна проведених досліджень полягає в тому, що дисертанткою суттєво розширено уяву щодо частоти та варіантів проявів порушень з боку серцево-судинної системи у підлітків з ураженням ШКТ, надана детальна характеристика вегетативного забезпечення і стану автономної нервової системи у обстежених. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція супроводжує розвиток серцево-судинних порушень при патології верхніх відділів ШКТ, але не призводить до порушень функцій міокарда.

Вперше досліджено нові патогенетичні аспекти розвитку хронічного запалення травного тракту у підлітків через активацію транскрипційного фактора NIF-2 у підлітків з запальними захворюваннями верхніх відділів ШКТ.

Визначено порогові значення індексу фіброзоутворення AAR, при якому зростає ризик залучення міокарда, та рівня NT-proBNP у пацієнтів із аритміями серцевої діяльності та захворюваннями верхніх відділів ШКТ.

Вперше отримано дані щодо вмісту кардіоспецифічних маркерів, встановлено прогностичні фактори, на основі логістичного регресійного аналізу

розроблено прогностичні моделі ризику розвитку кардіального синдрому у пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією. Високі рівні чутливості, специфічності, діагностичної ефективності моделей ризику розвитку кардіального синдрому у пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією дозволяють персоналізовано оцінювати ризик розвитку порушень ритму і провідності.

Доведено, що тривалість електричної систоли серця у дітей з патологією ШКТ має суттєве значення у випадках, коли в подальшому планується лікування прокінетичними препаратами.

З урахуванням отриманих автором даних науково обґрунтовано підходи щодо можливого виявлення порушень з боку серцево-судинної системи на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту у підлітків.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.

За темою дисертації оприлюднено 15 наукових публікацій, у тому числі 5 статей, з яких 3 – статті у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus; 2 статті – у рецензованих фахових періодичних виданнях України за спеціальністю 222 – Медицина категорії Б4 10 тез (у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій). Публікації за матеріалами дисертації відповідають вимогам МОН України.

Основні положення дисертаційної роботи, що були опубліковані, у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки автора. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим керівником та іншими співавторами, особистий внесок здобувача є переважаючим.

Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на VIII, IX та X науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (2023, 2024, 2025 р.р.), «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (2022, 2024 р.р.), конференціях студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (2023, 2024 р.р.).

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Дисертація викладена українською мовою на 211 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 7 розділів результатів власних

досліджень, 7 висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури налічує 266 джерел, з яких 34 джерела – кирилицею і 232 – латиницею. Робота ілюстрована 23 рисунками і 57 таблицями. Дисертація написана літературною державною мовою, грамотно, із дотриманням офіційного наукового стилю викладення матеріалу, добре ілюстрована. Наведене вище підкреслює професійну кваліфікацію і наукову зрілість здобувача.

У вступі автором послідовно і логічно обґрунтовано актуальність обраної теми, чітко сформульовано мету та завдання дослідження, показано новизну та практичну значимість, впровадження результатів дослідження в практику. З огляду на велику роботу, проведену автором, і її результати, подання інформації стосовно наукової новизни можна розширити.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів, у яких автор системно аналізує сучасні наукові джерела в напрямку ключових аспектів теми дослідження. Зокрема, детально розглядаються сучасний стан проблеми хронічних запальних захворювань органів травлення у дітей і підлітків, сучасні уявлення щодо розвитку хронічного запального процесу органів травлення, різні теорії формування гастрокардіального синдрому та механізми залучення міокарда в патологічний процес при хронічній запальній патології ШКТ.

У другому розділі автор наводить дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, а також клінічну характеристику пацієнтів і принципи формування груп дослідження; надає методи клінічної, лабораторної, інструментальної діагностики, які були використані при виконанні наукової роботи, а також інформацію стосовно методів статистичної обробки даних з метою отримати та обґрунтувати основні результати дослідження. Надані методики відповідають встановленим вимогам і сучасним протоколам.

Третій розділ дослідження фокусується на вивченні клінічних, анамнестичних і лабораторно-функціональних характеристик дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що серед підлітків 10-18 років в структурі патології ШКТ переважали хронічні гастродуоденіти, які частіше діагностувалися серед дівчат. Недеструктивні ураження були домінуючим ендоскопічним варіантом, ерозивні зміни слизової оболонки частіше маніфестували при ГЕРХ. У підлітків чоловічої статі частіше діагностували рефлюкс-езофагіт 2 ст. та ДГР. У хворих з деструктивними змінами слизової оболонки верхніх відділів ШКТ гіперацидність виявлялася достовірно частіше, НР-позитивність спостерігалася у половині випадків. У пацієнтів із хронічними процесами ШКТ сімейний анамнез виявився обтяженим не тільки щодо захворювань з боку ШКТ, а й у 19,23% – щодо захворювань серцево-судинної системи. Клінічні прояви були представлені

різноманітними симптомами з боку інших органів та систем, серед яких, серцево-судинні спостерігались у 28,85%. Ознаки залізодефіцитної анемії достовірно частіше виявлялися серед осіб жіночої статі з катаральними змінами слизової ШКТ.

Четвертий розділ дисертації присвячений аналізу функціонального стану серцево-судинної та автономної нервової системи у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, де також надана характеристика вихідного вегетативного тону та вегетативного забезпечення діяльності, а також аналіз варіабельності серцевого ритму. Проведений аналіз підтверджує можливий взаємозв'язок виникнення зазначених змін за даними ХМ ЕКГ з хронічним запальним процесом ШКТ, що супроводжується появою суб'єктивних скарг з боку ССС та різнноманітними електрофізіологічними феноменами на поверхневій ЕКГ та за даними ХМ ЕКГ. Слід зазначити, що автором чітко показано, що у частини пацієнтів виявлені зміни вкладаються в фізіологічну норму підліткового віку, але інша частина пацієнтів демонструє патологічні ознаки. Останнє дозволило автору відокремити групу ризику та визначити основні несприятливі показники з боку електрофізіологічної характеристики ССС.

Крутенко Наталія Володимирівна показала, що у підлітків з хронічною запальною патологією ШКТ спостерігається дисфункція вегетативної регуляції серцевого ритму за даними вегетативних проб та ВСР, що проявляється патологічними реакціями гемодинаміки та змінами показників ВСР. Вегетативне забезпечення характеризувалося переважанням патологічних варіантів гемодинамічної реакції, які частіше реєструвалися серед хворих хлопців. Перевага симпатичної регуляції над парасимпатичною та аномальні реакції на стресове навантаження підтверджує підвищене адаптаційне напруження в умовах хронічної патології, що може впливати на загальний стан серцево-судинної системи та адаптивні можливості організму.

П'ятий розділ дисертації містить аналіз патогенетичних аспектів, які теоретично можуть вплинути на органічні зміни міокарда. Наводяться дані про вміст гіпоксією індукованого фактора (HIF-2 α) та С-реактивного протеїну у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а також показники ризику фіброзоутворення на тлі тривалого запального процесу в організмі. Результати дослідження свідчать про комплексну взаємодію запальних та гіпоксичних процесів, які характеризуються негативними наслідками, що має важливе значення для формування коморбідності на тлі хронічного перебігу запальних процесів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Наукову новизну та практичне значення мають результати, представлені в шостому розділі дисертаційного дослідження, які стосуються рівня кардіоспецифічних біомаркерів у підлітків із гастродуоденальною патологією. До позитивних аспектів дослідження слід віднести обґрунтований вибір найбільш клінічно значущих маркерів ушкодження міокарда та серцевого навантаження, що є незалежними предикторами ризику несприятливого прогнозу при серцево-судинній патології.

Доведено, що вміст високочутливого тропоніну у підлітків із гастродуоденальними захворюваннями статистично вірогідно перевищує відповідні показники у здорових однолітків. Важливим є встановлений автором факт підвищення рівня NT-proBNP у хворих підлітків, що має залежність від клінічних особливостей перебігу основного захворювання. Отримані дані можуть свідчити про високий ризик формування коморбідної серцево-судинної патології вже в підлітковому віці.

Сьомий розділ дисертаційної роботи присвячено питанню прогнозування серцево-судинних порушень у зазначеного контингенту пацієнтів. Автором розроблено прогностичні моделі на основі логістичної регресії, що дозволяють індивідуально оцінити ймовірність розвитку кардіального синдрому з урахуванням клініко-лабораторних показників. Запропоновані моделі характеризуються високою прогностичною точністю та зручністю використання, що зумовлює їх потенційну ефективність як інструменту раннього виявлення кардіальних порушень та персоналізованої профілактики у дітей із хронічною гастродуоденальною патологією.

Є позитивним, що кожний розділ дисертаційної роботи містить підсумкове узагальнення результатів, в якому автор наводить детальний аналіз отриманих власних даних порівняно з результатами відомих вітчизняних та європейських дослідників. Дисертант аргументовано розглядає можливі причини і механізми розвитку виявлених фактів, врахувавши попередні дослідження в цій галузі. Автор науково обґрунтовує висновки, базуючись на результатах власного дослідження і на наукових даних інших фахівців. Достовірність отриманих здобувачкою результатів не викликає сумнівів. Н.В.Крутенко має чітке, ґрунтовне і сучасне бачення проблем, що стосуються теми дослідження.

У дисертаційній роботі сформульовано сім висновків, які чітко відповідають поставленим завданням дослідження, повністю відображають зміст виконаної роботи, ґрунтуються на фактичному матеріалі дисертації та підтверджені статистично достовірними результатами. Висновки свідчать про досягнення визначеної мети дослідження.

Практичні рекомендації обґрунтовані результатами, отриманими автором, і можуть бути рекомендовані для впровадження у практичну медицину.

Додатки містять вичерпну інформацію щодо наукових публікацій автора, апробації результатів дослідження та впровадження отриманих даних у лікувальну практику.

Дисертація є завершеним науковим дослідженням, яке повною мірою відповідає вимогам до науково-кваліфікаційної роботи. Крутенко Н.В. чітко сформулювала мету актуального дослідження та якісно вирішила поставлені наукові завдання, що стало можливим завдяки коректно обраній методології та належному застосуванню сучасних методів дослідження. У роботі витримано логічну послідовність наукового пошуку, проведено всебічний порівняльний аналіз отриманих результатів, на підставі якого сформульовано науково обґрунтовані висновки.

Виклад матеріалу та стиль оформлення дисертації засвідчують високий рівень фахової підготовки та наукової зрілості автора.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані Н.В.Крутенко результати мають важливе прикладне значення для практичної медицини та можуть бути використані в системі охорони здоров'я для покращення надання медичної допомоги підліткам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. У ході дослідження ідентифіковано найбільш інформативні клінічні симптоми, асоційовані з ризиком розвитку кардіального синдрому, а також встановлено діагностичну цінність і порогові значення концентрацій сироваткових біомаркерів, що відображають стан серцево-судинної системи.

На основі отриманих даних розроблено та адаптовано для практичного використання прогностичні моделі, які інтегрують рівні біомаркерів запалення та показники серцевої дисфункції. Застосування цих моделей дозволяє здійснювати індивідуалізовану оцінку ймовірності розвитку кардіального синдрому у дітей з хронічними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Запропоновані підходи сприяють підвищенню точності діагностики, забезпечують виявлення пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних уражень на доклінічному етапі та створюють передумови для своєчасного впровадження профілактичних і терапевтичних заходів.

Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність: відділення гастроентерології КНП міської дитячої клінічної лікарні № 19 ХМР, кафедри педіатрії медичного факультету Харківського

національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; відділення педіатрії та реабілітації ДУ «Інститут охорони охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

8. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи Крутенко Н.В. та відповідних наукових публікацій, ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дослідження не виявлено. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача, а всі текстові запозичення супроводжуються належними посиланнями на відповідні джерела, що свідчить про дотримання автором академічної доброчесності.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням здобувача. Загалом робота заслуговує позитивної оцінки, однак під час ознайомлення з матеріалами дисертації було зроблено деякі зауваження, переважно технічного та редакційного характеру, які не впливають на змістовну цінність дослідження. Зокрема, у тексті роботи спостерігаються поодинокі фразеологічні та стилістичні неточності. У главі 2.2.2. «Інструментальні методи дослідження» наведено посилання не на всі методики проведення досліджень, які автор використовує в роботі. В розділі 4, підрозділі 4.1 «Характеристика морфо-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх відділів ШКТ» бажано деталізувати інформацію щодо таких показників стану ССС як ЧСС, АТ. Табл. 4.1 «Морфофункціональні показники серця за результатами Ехо-КГ» могла б бути більш інформативною за умови використання індексованих морфометричних показників.

Водночас, зазначені зауваження не знижують наукового рівня, достовірності результатів та практичного значення проведеного дослідження.

У межах наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яким чином Ви відрізняли первинну патологію ссс від вторинних (коморбідних) її уражень, що розвинулись у підлітків із патологією верхніх відділів ШКТ?

2. Якими механізмами за результатами проведеного дослідження Ви б могли пояснити потенційний взаємозв'язок між патологією ШКТ та розвитком гастро-кардіального синдрому?
3. Чим Ви пояснювали скарги пацієнтів на задишку при незначному фізичному навантаженні, наявність пресинкопальних і синкопальних епізодів в анамнезі?
4. Чим Ви пояснюєте достовірно вищий рівень гемоглобіну та еритроцитів у підлітків чоловічої статі ($p = 0,000009$) порівняно з дівчатами, та вищі концентрації фактора, що індукується гіпоксією, також у хлопців?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи.

Представлена до захисту дисертаційна робота Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шевченко Наталі Станіславівни в Харківському національному університеті імені В.Н.Каразіна, є завершеним самостійним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню важливого науково-практичного завдання сучасної педіатрії — підвищенню ефективності діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків із хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Автором проведено комплексне дослідження регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, системного запалення, фіброзоутворення та рівнів кардіоспецифічних маркерів з метою обґрунтування інформативних предикторів розвитку кардіальних порушень у цієї категорії пацієнтів.

За рівнем актуальності теми, логічністю постановки наукових завдань, обсягом і репрезентативністю клінічного матеріалу, науковою новизною, обґрунтованістю та достовірністю одержаних результатів, практичною значущістю висновків і рекомендацій, а також достатнім рівнем апробації результатів у публікаціях, дисертаційна робота Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №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 на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатрії №1 та
неонатології
Харківського національного
медичного університету
Міністерства охорони здоров'я України
доктор медичних наук, професор

Маргарита ГОНЧАРЬ

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:34:07 04.06.2025

Назва файлу з підписом: ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА 1 заключний.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 408.7 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА 1 заключний.pdf
Розмір файлу без підпису: 426.0 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ГОНЧАРЬ МАРГАРИТА ОЛЕКСАНДРІВНА

П.І.Б.: ГОНЧАРЬ МАРГАРИТА ОЛЕКСАНДРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2215206826

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:34:05 04.06.2025

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000001DB66E0127694406

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВОЇ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук (спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби) старшого наукового співробітника, провідного наукового співробітника відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Гріднєва Олексія Євгенійовича на дисертаційну роботу Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Актуальність теми дослідження. Останнє десятиріччя ознаменовано значною зацікавленістю проблемами коморбідності в різних професійних асоціаціях та наукових спільнотах медичної галузі. Проблеми лікування пацієнтів за наявності не тільки основного захворювання, але й супутньої або поєднаної патології почали активно обговорюватись в сучасній науковій літературі вже наприкінці 90-х років минулого століття. Детальне вивчення окремих нозологічних форм та їх дефініцій сприяло розробці та впровадженню протоколів та стандартів лікування для кожної окремої нозологічної форми. Разом із тим, поза межами доказової медицини залишились проблеми одночасного поєднання різних хвороб у однієї людини, тобто наявності декількох хронічних захворювань, пов'язаних і не пов'язаних між собою єдиним патогенезом; персоніфікація надання медичної допомоги таким пацієнтам та вибір і оптимізація комплексу терапії. Індивідуальний підхід до хворого диктує необхідність різностороннього вивчення клінічної картини основного захворювання, супутніх та перенесених патологічних станів, їх

комплексної оцінки та раціонального лікування. Це все і визначає суть персоніфікації терапії та індивідуального підходу.

Дані багатьох досліджень показали, що особливо важливим і актуальним стає вивчення моделей коморбідності, які розглядають відносний ризик людини із одним захворюванням одержати інше. В аспекті вирішення цих питань активно вивчаються основні причини коморбідності: особливості анатомії органів, єдині патогенетичні механізми, причинно-наслідковий зв'язок і ускладнення, а також сукупність факторів, що впливають на розвиток коморбідності, а саме: хронічна інфекція, запалення, інволютивні та системні метаболічні порушення, ятрогенний соціальний статус, екологічне оточення та генетична складова. Вирішення цих питань сприятиме розробці ефективних методів профілактики та раціонального лікування хронічних захворювань, що позначено Всесвітньою організацією охорони здоров'я як пріоритетний проект другого десятиріччя XXI століття. Але окремо звертає на себе увагу тенденція останніх десятиріч щодо зменшення віку дебюту найбільш розповсюджених хронічних захворювань з відповідним, збільшенням загальної тривалості хвороби, що тільки підкреслює важливість вивчення розвитку коморбідних станів вже в підлітковому віці, для як змога раннього виявлення цих станів і ранньої корекції.

Саме цим питанням присвячена дисертаційна робота, що рецензується. Автором, Крутенко Н.В., обрано групу найпоширеніших патологічних станів підліткового віку – хвороби верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та вивчено аспекти розвитку серцево-судинних змін, як одних з прогностично загрозливих станів в дорослому віці. Метою дослідження стало удосконалення діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів їх розвитку на підставі вивчення регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, показників системного запалення та фіброзоутворення, вмісту кардіоспецифічних маркерів. Отже, представлене наукове дослідження є не тільки актуальним, а і соціально значущим.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002 на клінічних базах кафедри медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна (ДУ «ІОЗДП НАМН» та КНП «МДКЛ № 19 ХМР»).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих у дисертації. Представлена робота виконана на сучасному

науково-методичному рівні, автором обрані сучасні маркери процесів, які вивчались. Описана кількість досліджень і клінічних спостережень достатня для статистичної обробки (результати дослідження 162 дітей підліткового віку) та дозволяє вважати отримані результати достовірними. Групи пацієнтів сформовано логічно, чітко зазначені критерії включення та виключення пацієнтів, наведений чіткий дизайн дослідження. Методики, які застосовані автором в даному дослідженні, представлені в повному обсязі і є актуальними, наведені чіткі параметри вимірювання. Методи статистичного аналізу, які були використані в дисертації, адекватні, відповідають поставленим завданням. Вірогідність отриманих наукових результатів є підтвердженою, наведені в роботі таблиці, графіки та ілюстрації інформативні і переконливі.

Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Таким чином, положення, висновки, рекомендації, що містяться в даній науковій роботі, достовірні та науково обґрунтовані.

Наукові положення та практичні рекомендації є логічними і зроблені на підставі отриманих результатів власних досліджень в основній групі підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Дослідження проведено з дотриманням етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини. Протоколи дослідження погоджені комісією з біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (витяги з протоколів № 5 від 13 березня 2024 року та № 5/1 від 19 лютого 2025 року). Порушень біоетичних норм не виявлено.

Дисертація оформлена державною мовою відповідно до вимог академічного письма та наукового стилю. Робота містить 23 рисунки та 57 таблиць, що значно підвищує її інформативність. Здійснено ґрунтовний аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, що дозволило автору ретельно порівняти отримані дані з основними тенденціями світових досліджень і відокремити оригінальні і новітні параметри. Основні положення викладено послідовно, а висновки повною мірою відповідають поставленим у дослідженні цілям і завданням.

4. Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що дисертантом суттєво розширено сучасні знання щодо частоти та варіантів проявів порушень серцево-судинної системи на тлі ураження шлунково-кишкового тракту у підлітків з точки зору прогресування даних змін у дорослому віці, надана характеристика вегетативного забезпечення і стану автономної нервової системи у цих пацієнтів. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція нервової системи супроводжує розвиток серцево-

судинних порушень при патології верхніх відділів ШКТ, але не впливає на залучення міокарду у патологічний процес.

Вперше досліджено нові патогенетичні аспекти розвитку хронічного запалення травного тракту у підлітків через активацію транскрипційного фактора HIF-2 у підлітків з запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Вперше отримані дані щодо вмісту кардіоспецифічних маркерів, встановлено прогностичні фактори, на основі логістичного регресійного аналізу розроблено прогностичні моделі ризику розвитку кардіального синдрому у пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією. Ці моделі мають високі характеристики щодо чутливості, специфічності та діагностичної ефективності, що дозволяє персоналізовано оцінювати ризик розвитку порушень ритму і провідності.

З урахуванням отриманих даних науково обґрунтовано підходи щодо можливого виявлення порушень з боку серцево-судинної системи на тлі хронічної патології шлунково-кишкового тракту.

5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації. Отримані в ході дисертаційного дослідження результати представлені у надрукованих дисертантом 15 наукових публікаціях, у тому числі 5 статтях, з яких 3 – статті у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus і 2 статті – у рецензованих фахових періодичних виданнях України за спеціальністю 222 – Медицина категорії Б4 та 10 тезах (у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій). Публікації за матеріалами дисертації відповідають вимогам МОН України.

Основні положення дисертаційної роботи, що були опубліковані, у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки автора. У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим керівником та іншими співавторами, особистий внесок здобувача є переважаючим.

Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на VIII, IX та X науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (2023, 2024, 2025 р.р.), «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (2022, 2024 р.р.), конференціях студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (2023, 2024 р.р.).

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.

Дисертація представлена рукописом 211 сторінок, побудована класично, складається з анотації, вступу, огляду літератури, 7 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 266 джерел, абсолютна більшість яких є менше, ніж 5-річної давнини та актуалізують тему дисертаційного дослідження. Робота ілюстрована 23 рисунками і 57 таблицями.

Вступ дисертації відображає актуальність теми дослідження, сформульовані його мета і завдання, основні положення роботи, опубліковані автором праці за темою дослідження.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний за традиційним планом, в якому автор розкриває сучасний стан та актуальність проблеми, висвітлює актуальні питання частоти і особливостей перебігу хронічних запальних захворювань органів травлення серед дітей, сучасні уявлення щодо формування гастрокардіального синдрому та механізми залучення міокарда в патологічний процес при хронічній запальній патології шлунково-кишкового тракту. Окремо автор висвітлює дані сучасних досліджень кардіоспецифічних маркерів, які використовуються для з'ясування стану міокарда при різних патологічних процесах, а також значення гіпоксією індукованого фактору як маркера ініціалізації локального та системного запалення, який можливо розглядати як додатковий параметр у тих випадках коли традиційні маркери (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний протеїн) знаходяться в межах норми. Зазначені питання знайшли своє відображення в наукових публікаціях здобувача, які наведені у цьому розділі.

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи досліджень» - включає дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, загальні характеристики пацієнтів та принципи формування груп дослідження, характеристику методів клінічної, лабораторної, інструментальної діагностики, а також статистичної обробки даних, що дозволило отримати та обґрунтувати основні результати дослідження. Надані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ дослідження містить клінічну характеристику пацієнтів та дані лабораторно-функціональних параметрів захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Основну групу склали хронічні гастродуоденіти, переважно без ерозивно-виразкових змін слизової оболонки. Ерозивні зміни слизової оболонки частіше супроводжували гастроезофагеальну рефлексну хворобу. У підлітків чоловічої статі частіше діагностували рефлюкс-езофагіт 2 ст. та дуоденогастральний рефлюкс. У хворих з деструктивними змінами слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

гіперацидність виявлялася достовірно частіше, а позитивність до гелікобактерій спостерігалася у половині випадків.

Слід зазначити, що автором встановлено досить високу частоту (19,23 %) обтяженого сімейного анамнезу не тільки щодо захворювань з боку шлунково-кишкового тракту, а саме щодо захворювань серцево-судинної системи; наявність окремих серцево-судинних проявів у 28,85 %. Оскільки автором вивчався фактор, який активується гіпоксією, зазначена частота анемії, яка була залізодефіцитною та частіше виявлялася серед осіб жіночої статі з катаральними змінами слизової шлунково-кишкового тракту.

Четвертий розділ дисертації представляє глибокий аналіз функціонального стану серцево-судинної та автономної нервової системи у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Представлені результати оцінки вихідного вегетативного тону та вегетативного забезпечення діяльності, а також аналіз варіабельності серцевого ритму. Проведений аналіз відмінностей в групах порівняння підтвердив взаємозв'язок виникнення зазначених змін при холтеровському моніторингу ЕКГ саме з хронічним запальним процесом у шлунково-кишковому тракті. Подальший аналіз пацієнтів з патологічними ознаками дозволив автору відокремити групу ризику та основні несприятливі показники електрофізіологічних змін.

Автор чітко надає інформацію щодо розбіжностей у поглядах на дані зміни, враховуючи підлітковий вік і різноманіття фізіологічних параметрів даного періоду життя. Дисертант підтвердила положення, що у підлітків з хронічною запальною патологією шлунково-кишкового тракту спостерігається дисфункція вегетативної регуляції серцевого ритму за даними вегетативних проб та варіабельності серцевого ритму, що проявляється патологічними реакціями гемодинаміки та змінами показників варіабельності серцевого ритму та відповідно може впливати на загальний стан серцево-судинної системи та адаптивні можливості організму, при цьому звертає увагу, що в подальших результатах не отримано даних про достовірний вплив вегетативного дисбалансу на залучення безпосередньо міокарда в патологічний процес, що підкреслює наукову новизну отриманих результатів.

В наступному розділі дисертації автором досліджувалися параметри, які характеризують системного запалення (його персистенцію, можливі наслідки (а саме ризик зростання фіброзоутворення) та ін.), які можуть вплинути на органічні зміни міокарда при наявності локального запального процесу в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Так вивчено вміст гіпоксією індукованого фактору (HIF)-2 α та С-реактивного протеїну, маркеру росту сполучної тканини та наведені величини розрахункових індексів фіброзу на тлі

тривалого запального процесу в організмі з урахуванням особливостей клінічних проявів. Представлені дані дають підставу вважати взаємопов'язаними ураження двох систем і розвитку гастрокардіальної коморбідності. Отримані в цьому розділі дані мають абсолютну новизну і є підґрунтям для подальших наукових розробок в різних галузях медицини.

Вивчення вмісту кардіоспецифічних маркерів у підлітків з гастродуоденальною патологією, що представлено в наступному розділі, дозволило автору дати характеристику стану міокарда при захворюваннях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Автором доведено, що вміст високочутливого тропоніну вірогідно вищий ніж у здорових однолітків, при цьому його концентрації є незалежним предиктором для прогнозування залучення кардіоміоцитів в патологічний процес, що допомагає прогнозувати ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому навіть за відсутності кардіальної симптоматики. Найбільш відомий маркер зниження функціонального стану міокарда - N-кінцевий пропептид мозкового натрійуретичного гормону, який є загально прийнятим маркером серцевої недостатності і залежить від особливостей перебігу основного захворювання. Звертає на себе увагу тенденція до зростання рівнів N-кінцевого пропептиду мозкового натрійуретичного гормону при ерозивних ураженнях гастродуоденальної зони, гастроєзофагеальній рефлексній хворобі, наявності кардіальних скарг та порушень ритму за даними холтеровського моніторингу ЕКГ у обстежених хворих підлітків, що може свідчити про ризик формування коморбідності з боку серця вже в підлітковому віці.

Заключний розділ дисертаційного дослідження присвячений прогнозуванню серцево-судинних порушень у хворих. Розроблено прогностичні моделі на основі логістичної регресії, що дозволяють індивідуально оцінити ймовірність розвитку кардіального синдрому з урахуванням клінічних та лабораторних показників. Моделі відзначаються високою точністю та зручністю у застосуванні, що робить їх ефективним інструментом раннього виявлення серцевих порушень та персоналізованої профілактики у дітей з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Узагальнення результатів та їх порівняння з даними інших вітчизняних та іноземних дослідників представлено в кінці кожного розділу, обговорюються можливі причини та наслідки отриманих даних. Відзначається наукова обґрунтованість висновків, яка базується як на результатах власного дослідження, так і на попередніх наукових даних. Це створює впевненість у достовірності та значущості отриманих результатів. Дисертант має чітке бачення проблем, що стосуються теми дослідження.

В роботі сім висновків, які чітко сформульовані, вони повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих даних та можуть бути використані в клінічній практиці. Додатки містять інформацію про публікації автора, апробацію результатів та впровадження в лікувальну практику.

Дисертація є завершеним науковим дослідженням, яке відповідає всім необхідним критеріям. Крутенко Н.В. чітко сформулювала мету дослідження та успішно розв'язала поставлені наукові завдання завдяки обґрунтованому вибору методологічного підходу та адекватних методів дослідження. У роботі витримана послідовність наукового пошуку, проведено порівняльний аналіз отриманих даних та сформульовано коректні висновки. Текст дисертації та стиль викладу основних положень свідчать про наукову зрілість автора.

7. Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень отримані дисертантом є практично значущими. В роботі визначено найбільш специфічні клінічні симптоми захворювань шлунково-кишкового тракту, які пов'язані з розвитком кардіального синдрому, встановлено діагностичну цінність та порогові концентрації сироваткових маркерів для своєчасного виявлення порушень стану серцево-судинної системи у підлітків. За результатами роботи розроблено та впроваджено в клінічну практику прогностичні моделі, що враховують рівень сучасних маркерів запалення та змін серцевої діяльності в сироватці крові, для персоналізованої оцінки ризику розвитку кардіального синдрому у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вони сприяють покращенню діагностики, дозволяють ідентифікувати групи високого ризику по формуванню серцевих порушень та забезпечують можливість своєчасної профілактики можливих ускладнень.

Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність: відділення гастроентерології КНП міської дитячої клінічної лікарні № 19 ХМР, кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; відділення педіатрії та реабілітації ДУ «Інститут охорони охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

8. Дотримання академічної доброчесності. За результатами аналізу дисертаційної роботи Крутенко Н.В. та відповідних наукових публікацій, ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації

результатів дослідження не виявлено. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача, а всі текстові запозичення супроводжуються належними посиланнями на відповідні джерела, що свідчить про дотримання автором академічної доброчесності.

9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.

Під час ознайомлення з матеріалами роботи було висловлено окремі зауваження, переважно технічного та редакційного характеру, які не впливають на наукову цінність і загальні результати дослідження. Зокрема, у тексті роботи спостерігаються поодинокі фразеологічні та стилістичні неточності, а деякі таблиці на наш погляд було б доцільно представити у вигляді малюнків для більшої наочності.

У межах наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви можете пояснити отриманий результат щодо відсутності асоціації фактора, індукованого гіпоксією 2a (який Ви позиціонуєте як прозапальний) з наявністю/відсутністю інфікованості *Helicobacter pylori* в аспекті наведеної Вами залежності вищезазначеного фактору з деструктивним ураженням слизової оболонки, яке згідно Ваших результатів в переважній кількості випадків було асоційоване саме з наявністю гелікобактерій?

2. Що слугувало підставою включення до «інформативних прогностичних предикторів» С-реактивного протеїну в аспекті відсутності його статистично значимих міжгрупових відхилень у обстежених хворих?

10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи. Представлена до захисту дисертаційна робота Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шевченко Наталі Станіславівни в Харківському національному університеті імені В.Н.Каразіна, є завершеним самостійним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню важливого науково-практичного завдання сучасної педіатрії — підвищенню ефективності діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків із хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Автором проведено комплексне дослідження регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, системного запалення, фіброзоутворення та рівнів кардіоспецифічних маркерів з метою обґрунтування інформативних предикторів розвитку кардіальних порушень у цієї категорії пацієнтів.

За рівнем актуальності теми, логічністю постановки наукових завдань, обсягом і репрезентативністю клінічного матеріалу, науковою новизною, обґрунтованістю та достовірністю одержаних результатів, практичною значущістю висновків і рекомендацій, а також достатнім рівнем апробації результатів у публікаціях, дисертаційна робота Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №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 на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник
відділу вивчення захворювань органів
травлення та їх коморбідності з
неінфекційними захворюваннями
ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»

Олексі
й
Грідне
в

Подписано
цифровой
подписью:
Олексій Гріднев
Дата: 2025.06.04
11:03:37 +03'00'

Олексій ГРІДНЄВ

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВОЇ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук (спеціальність 14.01.11 – кардіологія), професора, професора кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України Яковлевої Лариси Миколаївни на дисертаційну роботу Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Дисертаційна праця Крутенко Н.В. присвячена питанням формування коморбідності з боку серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Згідно з національними та міжнародними статистичними даними, захворювання органів травлення посідають провідні місця серед патологій дитячого віку, а темпи їх приросту залишаються стабільно високими. Пізня діагностика та неадекватне лікування цієї патології можуть призводити не лише до її хронізації, але й до формування коморбідних станів з боку інших органів та систем, зокрема кардіологічних порушень. При цьому залишається недостатньо вивченим питання прямого впливу гастроінтестинальної патології на серцеву тканину, механізми формування кардіального синдрому, в тому числі в підлітків, у яких вважається наявність вегетативного дисбалансу одним з ключових факторів.

Тому, представлене дослідження, яке присвячене розв'язанню зазначених питань, спрямоване на вирішення актуальної медико-соціальної проблеми, має

теоретичне і практичне значення та відповідає сучасним пріоритетам медичної науки, зокрема кардіології і гастроентерології.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Дисертаційна робота є самостійним, завершеним та цілісним науковим дослідженням. Дисертація складається з семи розділів, кожен з яких поділений на відповідні підрозділи, має висновки як до окремих частин, так і загальні, які відображають основні результати роботи. Матеріал викладено з дотриманням принципів професійної медичної термінології, у науковому стилі та з високим рівнем методологічної обґрунтованості. Текст добре структурований, що сприяє логічному сприйняттю змісту. Висновки дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну проведених досліджень та логічно виходять із викладеного матеріалу, достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження.

Бібліографічний список містить 266 джерел, що свідчить про глибокий аналіз наукової літератури з теми дослідження. У додатках подано перелік наукових публікацій автора за темою дисертації, а також відповідну документацію, що підтверджує впровадження результатів.

Зміст, оформлення, структура роботи та обсяг публікацій відповідають чинним нормативним документам, вимогам «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 від 12.01.2022 р. № 44 (в редакції від 01.01.2024 р.), а також наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Крутенко Наталії Володимирівни виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна за темою дослідження: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002. Дисертант є співвиконавцем зазначеної НДР та автором відповідних підрозділів.

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих в дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, є результатом самостійного, системного та ґрунтовного дослідження, проведеного Крутенко Н.В. У процесі виконання роботи здобувачка успішно вирішила всі наукові завдання, визначені у вступі, що свідчить про володіння сучасними підходами до наукового пошуку. Аналіз предмета дослідження, здійснений дисертанткою, відрізняється фундаментальністю, послідовністю та високим рівнем обґрунтованості.

Ступінь обґрунтованості отриманих висновків підтверджено достатнім обсягом клінічних спостережень і чисельністю первинних даних, що охоплює обстеження підлітків із хронічним гастродуоденітом, як у поєднанні, так і без гастроезофагеального рефлюкса, виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки. Це дало змогу сформувати групи порівняння для забезпечення високої вірогідності результатів і зробити достовірні наукові висновки.

У дисертації використано сучасні клініко-лабораторні, інструментальні та біохімічні методи дослідження, які відповідають вимогам доказової медицини. Статистична обробка даних проведена на належному рівні із застосуванням адекватних математичних методів аналізу, що дозволило забезпечити об'єктивність оцінки результатів.

Основні положення та висновки, викладені у дисертаційній роботі, повністю узгоджуються з поставленою метою та завданнями дослідження, є чіткими, конкретними й логічно обґрунтованими. Аналіз достатньої кількості сучасних вітчизняних і зарубіжних джерел дозволило провести якісну наукову інтерпретацію результатів.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

У дисертаційній роботі Крутенко Н.В. отримано нові наукові дані, що доповнюють сучасні уявлення про кардіальні прояви у підлітків із хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вперше проведено комплексне дослідження патогенетичних механізмів формування порушень з боку серця у цієї категорії пацієнтів. Надано характеристику вегетативного забезпечення функцій серцево-судинної системи, визначено стан автономної нервової системи у підлітків із гастродуоденальною патологією. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція є супутнім фоном серцево-судинних

змін при захворюваннях ШКТ, однак не виступає безпосереднім чинником ураження міокарда.

Вперше досліджено нові патогенетичні аспекти хронічного запалення у верхніх відділах ШКТ шляхом аналізу рівня транскрипційного фактора HIF-2 α . Встановлено його роль у розвитку серцевих порушень при запальних і ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки. Вперше отримано дані про вміст кардіоспецифічних біомаркерів (високочутливого серцевого тропоніну, NP-proBNP, CTGF), їх асоціацію з рівнем HIF-2 α , клінічними проявами хвороби та показниками системного запалення.

На основі логістичного регресійного аналізу вперше розроблено персоналізовані прогностичні моделі ризику розвитку кардіального синдрому у підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Ці моделі характеризуються високими показниками чутливості, специфічності, що дозволяє використовувати їх для ранньої стратифікації пацієнтів щодо ризику розвитку порушень ритму, провідності та інших функціональних змін серця у підлітків із хронічною гастродуоденальною патологією.

6. Дотримання академічної доброчесності.

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (робота перевірена з використанням системи StrikePlagiarism.com та не містить недопустимих текстових запозичень, рівень оригінальності тексту становить 87,0 %) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

7. Практичне значення одержаних результатів

Отримані результати мають важливе значення для вдосконалення ранньої діагностики та профілактики формування кардіальної коморбідності у підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Встановлено найбільш інформативні клінічні ознаки гастроентерологічної патології, асоційовані з потенційним ураженням серця. Визначено порогові значення індексу AAR, при перевищенні яких суттєво зростає ризик залучення міокарда у патологічний процес, а також рівня NT-proBNP, що дозволяє прогнозувати імовірність розвитку аритмій у пацієнтів із гастродуоденальною патологією.

Практичне значення отриманих автором результатів полягає в тому, що положення, сформульовані у дисертаційному дослідженні, мають чітко

виражену теоретико-прикладну спрямованість. Вони можуть бути використані в освітньому процесі як основа для поглиблення знань щодо розвитку гастрокардіального синдрому та у практичній роботі закладів охорони здоров'я – для вдосконалення діагностики, прогнозування та профілактики кардіальних ускладнень у підлітків з хронічною гастроентерологічною патологією.

8. Дискусійні положення та зауваження та до змісту дисертації.

Дисертація є завершеною самостійною науковою працею здобувача. Оцінюючи роботу в цілому позитивно, варто відзначити окремі недоліки. Зокрема у роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, які не впливають на сутність отриманих результатів та науково-практичне значення роботи та не зменшують її цінності.

При рецензуванні роботи виникли деякі запитання, які пропонується обговорити в рамках наукової дискусії:

1. Відомо, що одним із чинників коморбідності є наявність хронічного низькоінтенсивного запалення, яке можна діагностувати за рівнем високочутливого С-реактивного білка (кількісне визначення у плазмі крові). Чим, на Вашу думку, можна пояснити відсутність достовірних відхилень рівня СРП у досліджених пацієнтів?
2. Чи виявлялися серед підлітків основної групи випадки підвищеного рівня NP-proBNP) понад загальноприйняті референтні значення? Якщо так, які клінічні характеристики мали ці пацієнти?
3. На Вашу думку, чи потребують пацієнти з виявленими структурними або функціональними змінами з боку серця додаткового лікування?

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Зміст дисертаційного дослідження свідчить про те, що робота Крутенко Наталії Володимирівни є самостійною, завершеною науковою працею, в якій автором запропоновано оригінальне розв'язання визначених наукових завдань. Сформульовані гіпотези, узагальнення та висновки логічно впливають із отриманих результатів і належно обґрунтовані на основі проведеного комплексного дослідження.

За своїм фаховим спрямуванням, рівнем наукової новизни, теоретичною цінністю та практичним значенням, дисертація Крутенко Наталії Володимирівни на тему «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у

підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» є завершеним самостійним дослідженням. Дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (у редакції від 01.01.2024 р.), а також оформлена відповідно до вимог Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 (із змінами згідно з наказом № 759 від 31.05.2019 р.). На підставі викладеного автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний рецензент:

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри кардіології,
лабораторної та функціональної
діагностики Харківського
національного університету
імені В.Н. Каразіна МОН України

Лариса ЯКОВЛЕВА

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:52:23 04.06.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія_відгук 1.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 461.0 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Рецензія_відгук 1.pdf
Розмір файлу без підпису: 477.3 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЯКОВЛЕВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА
П.І.Б.: ЯКОВЛЕВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2357313426
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:52:22 04.06.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000017369C014B00F005
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
професору Тетяні ТИХОНОВОЇ
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – біохімія), доцента, доцента кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України Кота Юрія Григоровича на дисертаційну роботу Крутенко Наталії Володимирівни «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Хронічна запальна патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків є однією з найбільш поширених форм соматичної захворюваності. Сучасні дослідження вказують на важливу роль не лише кислотно-пептичного, а й імунозапального компоненту в розвитку патології шлунково-кишкового тракту, особливу увагу приділяючи гіпоксією індукваному фактору HIF-2 α , як ключовому медіатору запалення, ангіогенезу та клітинної адаптації. Активація цих механізмів може бути підґрунтям формування коморбідності уражень декількох органів і систем.

Представлена робота присвячена саме питанням поєднання гастродуоденальної патології з порушеннями серцево-судинної системи, зокрема у підлітковому віці, коли відбувається інтенсивна гормональна,

вегетативна та метаболічна перебудова організму. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, питання механізмів формування кардіальної коморбідності у цієї категорії пацієнтів залишаються недостатньо з'ясованими. Автор в своїй роботі вивчає взаємозв'язки між клінічними проявами основного захворювання, маркерами системного запалення та фіброзоутворення, вмістом HIF-2 α та кардіоспецифічними біомаркерами у підлітків із гастродуоденальною патологією, що відкриває нові можливості для раннього прогнозування порушень серцево-судинної системи та формування персоналізованих підходів до профілактики. Обрана тема відповідає сучасним науковим напрямкам гастроентерології та кардіології та має суттєве практичне значення для охорони здоров'я дитячого населення.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Обрана тема дисертації є актуальною, відповідає сучасним тенденціям розвитку медичної науки та має значне теоретичне й практичне значення для педіатричної гастроентерології та кардіології. Наукова праця Крутенко Н.В. характеризується завершеністю, методологічною виваженістю та самостійністю виконання.

Структура дисертації є продуманою, повністю узгодженою з логікою реалізованого дослідницького процесу. Матеріал викладено послідовно та логічно, з дотриманням наукового стилю мовлення і професійної медичної термінології. Робота складається з семи розділів, що містять необхідні підрозділи, узагальнені висновки до кожного з них, які обґрунтовано відображають результати дослідження та дають відповідь на поставлені наукові завдання. Бібліографічний список охоплює 266 джерел, що свідчить про глибокий аналіз сучасної вітчизняної та міжнародної літератури з обраної проблематики.

Первинні дані оброблені з використанням сучасних статистичних методів; результати подано у вигляді таблиць, графіків і схем, що забезпечує їх наочність і достовірність. Автором самостійно написано всі розділи дисертації; формулювання висновків і наукових положень здійснено у співпраці з науковим

керівником. Робота написана у науковому стилі, структура чітко відображає послідовність проведеного дослідження.

Зміст, структура, оформлення дисертації, а також кількість та якість публікацій здобувача повністю відповідають вимогам «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 від 12 січня 2022 року № 44 (у редакції від 01.01.2024 р.), та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 (із змінами, внесеними наказом № 759 від 31.05.2019 р.).

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у межах планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна за темою: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (шифр МФ2-19, державний реєстраційний номер 0119U102002). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (витяг з протоколу № 2 від 20 жовтня 2021 року).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих в дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Крутенко Н.В., є результатом самостійного, комплексного та методично обґрунтованого дослідження. Здобувачка повністю реалізувала поставлені завдання, що засвідчує її володіння сучасними науковими підходами.

Аналіз предмета дослідження проведено послідовно та аргументовано. Достовірність висновків підтверджена репрезентативним клінічним матеріалом, що охоплює обстеження підлітків із різними формами гастродуоденальної патології. Використані методи – клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та імунохімічні – дозволили автору отримати достовірні дані та обґрунтувати положення.

Усі отримані результати були оброблені з використанням сучасного статистичного програмного забезпечення з урахуванням типу розподілу даних. У роботі застосовано як параметричні, так і непараметричні методи аналізу, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, рівняння логістичної регресії та ROC-аналіз. Застосовані підходи забезпечили належну достовірність та статистичну обґрунтованість висновків.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

У дисертаційній роботі Крутенко Н.В. вперше застосовано комплексний підхід до оцінки ризику формування серцево-судинної коморбідності у підлітків із хронічною гастроентерологічною патологією. Вперше проведено дослідження патогенетичних механізмів розвитку серцевих змін у цієї категорії пацієнтів із включенням клінічних, вегетативних, біохімічних і молекулярних показників. Надано характеристику стану автономної нервової системи та її ролі у формуванні супутньої серцево-судинної симптоматики. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція є фоном для розвитку функціональних змін, проте не є безпосереднім чинником ураження міокарда.

Вперше встановлено роль транскрипційного фактора HIF-2 α у патогенезі серцевих порушень при хронічних запальних і ерозивно-виразкових ураженнях верхніх відділів ШКТ у підлітків. Отримано нові дані щодо концентрацій кардіоспецифічних біомаркерів, високочутливого серцевого тропоніну, NT-proBNP, маркеру фіброзоутворення CTGF та їх взаємозв'язку з рівнем HIF-2 α , клінічними та ендоскопічними характеристиками захворювання.

У рамках дослідження розроблено алгоритм прогнозування ризику розвитку аритмій у підлітків із хронічною гастроентерологічною патологією. Запропоновано оцінювати рівень NT-proBNP як прогностичний маркер можливих порушень ритму. Для підвищення точності прогнозу рекомендовано використовувати математичну модель, створену на основі логістичної регресії, яка дозволяє розраховувати ймовірність підвищення рівня NT-proBNP за розробленою методикою.

6. Дотримання академічної доброчесності.

Аналіз змісту дисертації, наукових публікацій здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірка здійснена в системі StrikePlagiarism.com) підтверджує, що дисертаційна робота виконана самостійно, не містить недопустимих текстових запозичень і відповідає вимогам академічної доброчесності. Ознак плагіату, фальсифікації чи фабрикації даних не виявлено.

7. Практичне значення одержаних результатів

Отримані результати мають вагоме практичне значення для вдосконалення ранньої діагностики серцево-судинних ускладнень у підлітків із хронічною гастроентерологічною патологією. Визначено клінічні предиктори ризику та інформативні показники індексу AAR та рівня NT-proBNP, що дозволяє своєчасно виявляти загрозу розвитку аритмій та ураження міокарда.

Встановлені закономірності перебігу запального процесу можуть бути основою для подальших фундаментальних біохімічних та імунологічних досліджень інших хронічних захворювань людини.

Матеріали дисертації можуть бути використані як у навчальному процесі, так і в клінічній практиці — для підвищення ефективності діагностики й прогнозування коморбідної патології у підлітків.

8. Дискусійні положення та зауваження та до змісту дисертації.

Робота є самостійним завершеним науковим дослідженням здобувача. Загалом оцінюючи її позитивно, слід водночас звернути увагу на окремі недоліки:

1. в п. 2.2.3. (Лабораторні методи дослідження, стор. 63 – 64) зазначено, що біохімічні дослідження крові проводили з використанням стандартних наборів, проте немає інформації про набори (назва, виробник) та принцип детекції (спектрофотометрія, флуориметрія або інш.);
2. п. 2.2.4. (Імунохімічні методи дослідження, стор. 64 – 65) не містить інформації про прилад, на якому проводили оцінку результату імуноферментної реакції. Також слід було б зазначити принцип детекції

(спектрофотометрія, флуорометрія або інш.) результату імуноферментної реакції для кожного показника;

3. На фото візуалізації результатів ендоскопічного дослідження (Рис. 3.1, стор. 75) слід було б додати масштабовану лінійку для розуміння розміру ерозій та поліпоподібних утворень.

Під час ознайомлення з дисертацією виникли деякі зауваження щодо оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема у роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, які не впливають на сутність отриманих результатів та науково-практичне значення роботи.

При рецензуванні роботи виникли деякі запитання, які пропонується обговорити в рамках наукової дискусії:

1. Аналіз печінкових тестів показав достовірно вищі рівні АСТ та загального білірубіну у хворих хлопців, ніж у хворих дівчат, а відмінностей в активності АЛТ між групами не було виявлено (Табл. 3.11, стор. 81). Чи передбачав дизайн дослідження контрольну групу (здорові підлітки)? Чи знаходяться значення цих показників в межах референсного діапазону для дослідженої вікової групи? З чим пов'язані такі відмінності в активності АЛТ між хворими хлопцями та дівчатами?
2. Аналіз результатів досліджень 2023 – 2024 року вказує на те, що одним з довготривалих наслідків COVID-19 є те, що саме у чоловіків показники АЛТ, АСТ, загального білірубіну та С-реактивного білку після лікування знижуються, проте зберігаються на підвищеному рівні досить тривалий час. Чи проводився моніторинг тих підлітків, хто перехворів на коронавірус?
3. Чим зумовлена необхідність визначення вмісту фактору росту сполучної тканини у досліджуваних та яка його роль у формуванні коморбідності при захворюваннях ШКТ?

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Н. В. Крутенко на тему «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому здобувачка пропонує оригінальне вирішення поставлених наукових завдань. Зміст дисертації свідчить про високий рівень наукової підготовки автора: сформульовані гіпотези, узагальнення та висновки логічно випливають із отриманих результатів та належно обґрунтовані на основі проведеного комплексного дослідження.

За науковим рівнем, фаховою спрямованістю, новизною, теоретичним і практичним значенням, робота Н. В. Крутенко «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» відповідає сучасним вимогам до дисертаційних досліджень, зокрема Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (у редакції від 01.01.2024 р.), та оформлена згідно з Наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 (із змінами згідно з наказом № 759 від 31.05.2019 р.).

Ураховуючи викладене, автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина в межах галузі знань 22 Охорона здоров'я.

Офіційний рецензент:

кандидат біологічних наук,
доцент, доцент кафедри біохімії
біологічного факультету
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна

Юрій КОТ

Підпис Юрія Кота засвідчую
Начальник відділу кадрів
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна

Олена ГРОМИКО

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:17:46 05.06.2025

Назва файлу з підписом: Рецензія_рецензент Кот ЮГ.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 243.0 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Рецензія_рецензент Кот ЮГ.pdf
Розмір файлу без підпису: 253.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кот Юрій Григорович
П.І.Б.: Кот Юрій Григорович
Країна: Україна
РНОКПП: 3025810292
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:17:43 05.06.2025
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF970400000007653D00A7F07C02
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00