

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Чернеги Наталії Федорівни «КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ І ПРИНЦИПИ ЇХ ЛІКУВАННЯ», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01. при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

**Актуальність теми дисертації.** Наукові дослідження і розробки в області лабораторної і інструментальної діагностики за останнє десятиліття суттєво вплинули на розвиток сучасної гепатології. Більш удосконаленою стала діагностика вірусних і вроджених уражень печінки, покращився моніторинг противірусної терапії, розробка нових препаратів етіотропної дії. Втім, широкий етіологічний спектр і висока частка формування хронічного перебігу патології формують актуальність хвороб печінки в дитячому віці. Первинно-хронічний перебіг захворювань печінки, який є прерогативою дитячого віку та джерелами розповсюдження гепатотропних вірусних інфекцій, в тому числі шляхом вертикальної передачі наступним поколінням на сучасному етапі є не лише медичною проблемою, а і соціально-економічною.

Сучасні наукові дослідження розширили уявлення про патогенетичні ланки формування хронічного перебігу захворювань печінки і засвідчили процес фіброзу як основний шлях їх прогресування. Значним досягненням науковців стало розуміння зворотності процесу фіброзу печінкової тканини. Однак, пошук неінвазивних маркерів оцінки фіброзу та гістологічної активності при гепатитах - все ще актуальна проблема сьогодення.

Спроби оцінити ступінь гепатоцитолізу і формування фіброзу тривалий час спираються на оцінку метаболізму сполучної тканини. Роботи, по створенню уніфікованих діагностичних маркерів, де поряд із загально-

клінічними і біохімічними показниками, які відображають активність і стадію захворювання, будуть визначатися показники обміну сполучної тканини проводяться і досі, а розробка показників у дітей раннього віку залишається питанням не вивченим і актуальним.

Серед багатьох напрямків вивчення формування первинно-хронічного перебігу захворювань печінки особливої уваги заслуговують імунні порушення, зокрема зміни цитокінового статусу. Ушкодження гепатоцитів, незалежно від етіологічного фактору, пов'язують з активацією зірчастих клітин і каскадом процесів синтезу про- та протизапальних цитокінів. Роль цитокінів у процесах запалення та фіброзу залишається питанням дискусійним і перспективним. Особливо це стосується дітей раннього віку, у котрих процеси запалення мають перебіг на тлі морфо-функціональної незрілості. На сьогодні одними із важливих щодо патогенезу ушкодження печінки вважаються туморнекротизуючий фактор альфа (TNF- $\alpha$ ) і фактор росту гепатоцитів (HGF), зазначається їх важлива роль в активації зіркових клітин і регуляції процесів апоптозу та регенерації. Небагато відомих цитокінів викликають стільки протиріччя і інтересу, як TNF- $\alpha$  і HGF, що обумовлено їх плейотропними ефектами. Не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених ролі цих цитокінів, багато аспектів їх взаємозв'язку залишаються незрозумілими і суперечливими. Вивчення цитокінового статусу на ранніх стадіях захворювання актуально з позиції підвищення якості діагностики, прогнозування перебігу захворювання, а також розробки патогенетичних підходів до лікування.

Наукові дослідження останніх років виявили тісний взаємозв'язок порушень метаболізму ліпідів і формування патології гепатобіліарної системи. Порушення метаболізму ліпідів є одним із ланцюгів розвитку неадекватних імунних реакцій, продукції імунних факторів, які сприяють формуванню запального процесу у найбільш тяжких його проявах, яким є його хронізація. На сучасному етапі залишається недостатньо вивченим зв'язок таких маркерів запалення, як TNF- $\alpha$  та HGF з ліпідним спектром

крові при гепатитах у дорослих, а дослідження вивчення ліпідного стану сироватки крові у дітей раннього віку досить обмежені.

За даними літератури, яка присвячена вивченню miRNAs у патології печінки відмічена їх визначальна роль у формуванні і прогресуванні патології. Дослідження показують, що miRNAs приймають участь в модуляції експресії генів і реплікації гепатотропних вірусів і відіграють вирішальну роль у вірусних взаємодіях. Доведено, що вірусна інфекція призводить до змін експресії miRNAs профілю в печінці та рівня циркулюючих miRNAs в сироватці крові. Вивчення miRNAs дозволяють припустити можливість використання їх у якості діагностичних біомаркерів ушкодження тканини печінки. Дослідження щодо визначення профілю miRNAs при захворюваннях печінки в дітей є поодинокими, а в дітей раннього віку відсутніми.

Дослідження та рекомендації з питань дієтичного харчування та медикаментозної корекції при гепатитах досить дискусійні і суперечливі. Рекомендовані схеми моно- або комбінованої терапії гепатитів противірусними препаратами лише в 40-50 % випадків дають стійкий клінічний ефект та, окрім цього, мають значні вікові обмеження. Визначення фіброзу печінки в динаміці перебігу хронічних гепатитів є однією із задач, які виникають в ході лікування таких хворих. Наведене обумовлює актуальність розробки системи медикаментозної та аліментарної корекції, що буде сприяти зменшенню ризику розвитку затяжного перебігу гепатитів у дітей раннього віку і попереджати хронічний перебіг процесу у дітей цієї вікової категорії.

Таким чином, медико-соціальне значення проблеми хвороб печінки у дітей раннього віку цілком виправдовує актуальність дисертаційної роботи Чернеги Н. Ф. «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування».

**Метою роботи** є підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з хворобами

печінки на підставі вивчення клінічного поліморфізму, обміну сполучно-тканевих маркерів, цитокінового статусу, жирнокислотного спектру крові, особливостей циркулюючого профілю miRNAs, розробки методів ранньої діагностики, диференційованих схем терапії та впровадження їх у практику охорони здоров'я.

**Завдання дослідження:** Виходячи із мети, автором були поставлені завдання щодо вивчення структури і етіологічних чинників захворювань печінки дітей раннього віку за даними госпітальної статистики, особливостей клініко-лабораторних проявів хвороб печінки в дітей раннього віку, особливостей перебігу вродженого гепатиту (ВГ) у грудному віці, визначення значимості різних методів обстеження при верифікації діагнозу захворювань печінки в дітей раннього віку та створення диференційно-діагностичного алгоритму обстеження хворих із метою ранньої їх діагностики, дослідження функціонального стану біліарної системи в дітей раннього віку з захворюваннями печінки, вивчення стану сполучної тканини за показниками колагенази, глікопротеїнів, глікозаміногліканів, особливостей функціонального стану печінки за показниками цитокінового статусу, стану жирнокислотного спектру крові та його зв'язку із показниками цитокінового статусу, визначення особливостей профілю miRNAs (miRNA-21-3p и miRNA-885-5p) у дітей раннього віку при захворюваннях печінки, обґрунтування, розробку та оцінку ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з ураженням печінки з урахуванням показників стану сполучної тканини, цитокінового статусу, жирнокислотного спектру сироватки крові. В результаті вирішення поставлених завдань автору вдалося отримати дані, що відрізняються новизною та відкривають нові перспективні напрямки наукових досліджень.

**Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ НАМНУ» і є фрагментом теми: «Вивчити клініко-патогенетичні особливості метаболічних та інфекційних

захворювань печінки у дітей раннього віку, розробити методи їх профілактики та лікування» (№ держреєстрації 01.11.U002053).

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.** Вперше у дітей раннього віку з хворобами печінки проведені комплексні дослідження патогенетичних факторів прогресування захворювання, які включали вивчення показників цитокінового статусу, жирно-кислотного спектру, метаболізму сполучної тканини, специфічного профілю miRNAs.

Представлено концепцію механізмів формування ВГ у ранньому дитячому віці, доповнено дані щодо етіології та патогенезу патології.

Автором вперше на основі вивчення етіологічної структури захворювань печінки у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики встановлено провідне місце ВГ цитомегаловірусної (CMV) етіології, який складає 58,0 % у структурі гепатобіліарної патології. Визначені основні предиктори ризику розвитку ВГ, які можуть бути вирішальними при реалізації процесу ушкодження печінки у дітей першого року життя.

Встановлено, що ВГ у дітей грудного віку проявляються гепатомегалією (83,9 %), диспепсичним (90,8 %), абдомінальним (74,2 %), холестатичним (81,6 %) та інтоксикаційним (79,3 %) синдромами. Характерною для ВГ є мінімально-низька (71,3 %) активність запального процесу.

Новими є дані про роль порушень моторики біліарного тракту в патогенезі ВГ, що вказує на необхідність проведення діагностики стану моторної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів та обґрунтовує включення в комплексну терапію препаратів холекінетичної дії.

На підставі вивчення показників метаболізму сполучної тканини вперше встановлено характер порушень (рівні білковозв'язаного гідроксипроліну (БГП) та вільного гідроксипроліну (ВГП), їх співвідношення та активності колагенази) в залежності від характеру перебігу запального процесу в печінці та доведена можливість використання цих показників для

прогнозу перебігу ВГ у дітей раннього віку.

Вперше проведені дослідження та описано характер змін рівнів miRNA-21-3p і miRNA-885-5p в сироватці крові в залежності від етіологічної причини ВГ: рівень miRNA-21-3p визначається найвищим у групі дітей HBV-етіології, що обґрунтовує можливість використання цього показника як діагностичного маркера ураження печінки при ВГ інфекційної етіології. Доведено, що рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ.

Отримано нові дані, що у дітей молодшого віку, які хворіють ВГ, відбуваються виражені зміни цитокінового профілю у вигляді підвищення продукції TNF- $\alpha$  і HGF, які свідчать про порушення регенеративної здатності гепатоцитів. Такі зміни корелюють із порушеннями жирнокислотного спектру крові незалежно від тривалості процесу ушкодження печінки.

Патогенетично обґрунтовано й доведено ефективність нового методу лікування дітей з ВГ із включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих порушення жирнокислотного спектру препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

На підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей захворювань печінки у дітей раннього віку розроблений етапний алгоритм діагностики, що є доцільним для використання в практичній педіатрії і буде сприяти підвищенню якості медичної допомоги дітям із ушкодженням печінки.

Доведено і обґрунтовано визначення співвідношення білковозв'язаний ГП/вільний ГП на тлі низької концентрації колагенази як маркера затяжного перебігу запального процесу печінки в дітей раннього віку.

Автором обґрунтовано та доведено, що визначення рівнів TNF- $\alpha$  і HGF у сироватці крові може бути використано в клінічній практиці в якості маркерів активності запального процесу, позитивна кореляційна залежність HGF і БГП визначає високу регенераторну активність печінки.

Запропонована і обґрунтована на підставі виявленого кореляційного зв'язку між показниками цитокінового статусу й жирнокислотного спектру крові, незалежно від тривалості процесу ушкодження доцільність аліментарної корекції хвороб печінки в дітей раннього віку

Запропоновано спосіб діагностики стану регенеративної активності печінки у дітей раннього віку, який вирішується шляхом дослідження в сироватці крові кількісного рівня TNF- $\alpha$  і HGF і оцінюється їх співвідношенням (патент на винахід № 105323 «Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку», Україна, 2014).

Результати дослідження стали підставою для розробки технології оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюванням печінки шляхом дослідження у сироватці крові вмісту олеїнової, лінолевої та суми ПНЖК, що оцінює ступінь ліпідних порушень (патент на корисну модель № 65835 «Спосіб оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюваннями печінки», Україна, 2011).

Запропоновано використання визначення підвищеного рівня miRNA-21-3p в сироватці крові як діагностичного маркеру ВГ інфекційної етіології.

При ВГ рекомендовано застосування удосконаленого медикаментозного комплексу з включенням імуномодуляторів (інтерферон-альфа-2 $\beta$ ), антифібротичних (урсодезоксихолева кислота), дезінтоксикаційних (сорбенти), пробіотичних (мультипробіотики) та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів (препарат риб'ячого жиру з вмістом докозогексаєнової кислоти не менше 39,5 %) на тлі оптимізованої нутритивної підтримки (молочна суміш, жировий компонент якої частково (50 %) представлений середньоланцюговими тригліцеридами).

Результати досліджень впроваджені в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Полтавської, Івано-Франківської, Черкаської, Тернопільської областей.

За матеріалами дисертації розроблений та впроваджений в практичну охорону здоров'я інформаційний лист «Алгоритм діагностики захворювань

печінки у дітей раннього віку» (Київ, 2012). Отримано та впроваджено в практичну охорону здоров'я патент на корисну модель: № 65835 «Спосіб оцінки ліпідних порушень у дітей раннього віку із захворюваннями печінки» (Україна, 2011), патент на винахід № 105323 «Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку» (Україна, 2014). Матеріали роботи впроваджено в уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України, наказ №59 від 29.01.2013р.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертаційній роботі, їх достовірність.**

Дисертація Чернеги Наталії Федорівни базується на вивченні достатнього обсягу клінічних спостережень, використанні сучасних засобів і методів дослідження. Використані сучасні методи статистичної обробки: системного аналізу (системно-історичний, системно-структурний), епідеміологічний, клінічного спостереження, біохімічний, інструментальний, імунологічний, статистичний аналіз. Проведена математично-статистична обробка даних з використанням стандартних статистичних пакетів, що дає достатній ступінь достовірності.

Отримані в ході роботи дисертантом результати дослідження обґрунтували наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 254 сторінках машинописного тексту. Представлена робота побудована методологічно, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який включає 308 посилань (34 сторінки). Робота достатньо ілюстрована 36 таблицями та 15 рисунками.

У вступі визначена актуальність проблеми, мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне



значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок з плановою науково-дослідною роботою ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

**Розділ 1** «Огляд літератури». В розділі наведені сучасні дані світової і вітчизняної літератури, що висвітлюють уявлення про поширеність, етіологію та особливості перебігу захворювань печінки у дітей раннього віку. Наведені дані про патогенетичні механізми перебігу хвороб печінки, які включають порушення метаболізму сполучної тканини, зміни цитокінового статусу, їх взаємозв'язок з ліпідним профілем. Розглянуто новітні дані щодо ролі мікроРНК у прогресуванні хвороб печінки, висвітлено проблемні питання дієтичної корекції і медикаментозної терапії.

**Розділ 2** «Матеріали і методи дослідження», включає дані про дизайн і методи дослідження, якими автор користувався для вивчення захворювань печінки у дітей раннього віку. В розділі вказується, що було проведено обстеження 220 дітей раннього віку, які були направлені у відділення впродовж 2005-2015 років із діагнозом «Гепатит». Сформовано групи: I - 87 дітей з ВГ; II - 23 дитини з ураженнями печінки, обумовленими вродженими порушеннями обміну і спадковими захворюваннями; III - 15 дітей з ураженнями, обумовленими вродженими аномаліями розвитку гепатобіліарної системи; IV - 25 дітей із хронічними гепатитами (ХГ). 20 здорових дітей аналогічного віку склали групу контролю та 70 дітей із пролонгованою кон'югаційною жовтяницею – групу порівняння. З метою вивчення перебігу гепатиту в дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням вірусами В і С, у тому числі обтяженого вірусом імунодефіциту людини, проведене клінічне обстеження 21 дитини у віці від 1 місяця до 3 років, які були народжені матерями, інфікованими вірусами В і С та вірусом імунодефіциту людини. Автор дає характеристику включення дітей у групи ВГ, ХГ і пролонгованої кон'югаційної жовтяниці, вказує методики верифікації клінічного діагнозу, визначення моторної функції жовчного міхура, методи мікробіологічної діагностики, методики визначення

цитокінів, показників сполучної тканини, ліпідного спектру і рівні miRNA-21-3p і miRNA-885-5p в сироватці крові. Описуються методи статистичної обробка даних.

**Розділ 3** «Етіологія, клінічна характеристика і діагностика захворювань печінки». Автор аналізує клініко-лабораторні особливості хвороб печінки у обстежених дітей, в тому числі окремо описана клініко-параклінічна характеристика ВГ та анте-, пери- і постнатальні фактори ризику, які могли бути вирішальними при їх реалізації. Описана клініко-параклінічна особливості перебігу вірусних гепатитів В і С у дітей раннього віку, які були народжені матерями із групи ризику перинатального інфікування гепатитами В і С. Автором обґрунтовано створення і наведено етапний алгоритм діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку.

**Розділ 4** «Особливості обміну сполучної тканини у дітей з захворюваннями печінки». Розділ присвячений вивченню особливостей обміну сполучної тканини у дітей з ушкодженням печінки. Показано, що у дітей з ВГ і ХГ мають місце порушення метаболізму сполучної тканини. У дітей з ХГ підвищуються процеси синтезу і стабілізації «зрілого» колагену, що вказує на активність фіброгенезу в печінковій тканині. У дітей з ВГ виявлена висока «фіброзна» активність за даними фракцій гідроксипролінів, яка урівноважується високою активністю колагенази, чого не спостерігається при ХГ. Доведено, що показники фракцій гідроксипролінів і активність колагенази можуть визначатись як прогностичні критерії ушкодження печінки. Причому, використання критеріїв у дітей з ВГ не залежить від активності запального процесу, що демонструє їх діагностичну значимість.

**Розділ 5** «Характеристика цитокінового статусу у дітей з захворюванням печінки». У розділі представлені результати вивчення показників TNF- $\alpha$  і HGF у дітей з гепатитами. Результати дослідження засвідчили, що незважаючи на тривалість перебігу хвороб печінки, ранній вік хворих, а отже і потенційно високий рівень адаптаційних можливостей у дітей раннього віку діти з хворобами печінки мають відмінності у

концентрації TNF- $\alpha$  і HGF від показників здорових дітей у бік їх підвищення. Цікавим є факт, що в умовах хронічного запалення вищим у порівнянні з групою ВГ реєструвався показник TNF- $\alpha$ . Така особливість пояснюється автором не стільки тривалістю процесу, скільки незрілістю імунної системи у дітей перших місяців життя, що, можливо є позитивним з огляду на утримання низької активності запального процесу і пояснює малосимптомну клінічну картину у дітей раннього віку. Визначений низький рівень TNF- $\alpha$  у дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею у порівнянні з показниками дітей при гепатитах свідчить, що зниження TNF- $\alpha$  є прогностично сприятливою ознакою. Доведений кореляційний зв'язок між рівнями HGF і білковозв'язаним гідроксипроліном обґрунтовує можливість використання показників як маркерів регенераторної активності печінки, зв'язок між якими збільшується з тривалістю патологічного процесу.

**Розділ 6** «Жирнокислотний спектр крові у дітей з захворюваннями печінки». У розділі наведено дані дослідження жирнокислотного спектру крові, які характеризуються перерозподілом фракцій жирних кислот у бік підвищення частки ненасичених жирних кислот (НеЖК) і зниження насичених жирних кислот (НЖК). Зміни поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) відбуваються шляхом порушення балансу омега-6 та омега-3 ПНЖК за рахунок підвищення представників омега-6 ПНЖК: лінолевої та арахідонової кислот. Результати аналізу виявили наявність залежності середньої ступеня між рівнем TNF- $\alpha$  та арахідоновою кислотою в групі дітей з ВГ, і сильного лінійного зв'язку групі дітей з ХГ. Наведені дані, вказують на те, що порушення жирнокислотного обміну, зокрема підвищення фракції омега-6 жирних кислот, які реєструються при ВГ мають прямий зв'язок з активацією синтезу прозапальних цитокінів, а тривалість перебігу поглиблює зміни.

**Розділ 7** «Мікрорнк-21-3р і мікрорнк-885-5р як маркери ураження печінки у дітей раннього віку». Представлені дані вивчення рівнів miRNA-21-3р і miRNA-885-5р у сироватці крові дітей з гепатитами. Виявлено, що

рівні miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з гепатитами вірусної етіології спостерігаються вищими у порівнянні із здоровими дітьми. При цьому показники рівня miRNA-21-3p у дітей з вірусним гепатитом В вищі у порівнянні з гепатитами CMV-етіології. Значима кореляційна залежність між рівнями miRNA-885-5p і АЛТ може вказувати, що miRNA-885-5p є більш чутливим маркером низького ступеню запального процесу в печінці, ніж рівень АЛТ. Розширене вивчення профілю miRNAs при гепатитах може забезпечити більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів перебігу вірусних гепатитів у дітей раннього віку.

**Розділ 8** «Розробка та вивчення ефективності лікувально-профілактичних заходів при вроджених гепатитах» є одним з важливих з точки зору практичної охорони здоров'я - присвячений удосконаленню терапії ВГ. Показано, що застосування удосконаленої комплексної терапії з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки забезпечує більш швидкі темпи нормалізації основних клінічних проявів у дітей з ВГ, швидші темпи зниження активності запального процесу в печінці, більш швидко покращення стану мікрофлори кишечника. Прогностично сприятливі зміни за показниками імунної відповіді, жирнокислотного спектру сироватки крові та процесів метаболізму СТ підтверджують позитивний ефект використання комплексного лікування печінки у дітей раннього віку.

**Розділ 8** присвячений ретельному аналізу та узагальненню отриманих результатів досліджень.

Результати викладено у 12 висновках, які відповідають поставленим задачам, достатньо обґрунтовані та аргументовані, підкреслюють теоретичну та практичну цінність дослідження. Практичні рекомендації розроблено з фактичного матеріалу, вони узгоджуються з поставленими завданнями.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За результатами дисертації опубліковано 33 роботи, із них 23 статті в

журналах та збірниках наукових праць, що рекомендовані ДАК України, 7 тез доповідей на з'їздах та конференціях. Матеріали проведених досліджень були опубліковані в науково-практичних збірниках, матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи та відповідає вимогам ДАК України щодо оформлення авторефератів.

Під рецензування роботи виникли деякі зауваження:

1. За якою класифікацією визначався вік дітей, що знаходилися під спостереження? В різних місцях дисертації вік дітей визначається як ранній, в інших – як грудний, молодший.
2. При встановлених CMV гепатитах при наявності тільки IgG виявленні антигену вірусу у 18,4% дітей в сечі та у 12% дітей в слині стверджувати про активність вірусу не зовсім коректно.
3. Розділ, що присвячений лікуванню захворювань печінки в дітей містить більше схожий на огляд літератури. Бажано було в цьому розділі описати підходи до терапії при кожній нозологічній одиниці, а не все разом.

Однак слід відзначити, що вказані зауваження не впливають на загальну значимість роботи. В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Які критерії були застосовані при визначенні діагнозу «хронічний гепатит»?
2. Чи спостерігалися діти в катамнезі? Які наслідки гепатитів були у дітей при пролонгованому спостереженні?
3. Чи застосовувалася противірусна терапія при CMV гепатитах? Якщо так, то яка? Критерії її призначення? Якщо да, то як автор відноситься до її призначення?

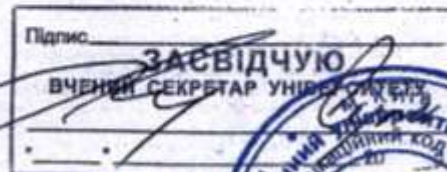
**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота офіційного опонента на дисертацію Чернеги

Наталії Федорівни є завершеною, самостійно підготовленою науковою працею, в якій отримані нові наукові дані та науково-обґрунтовані результати, що вирішують важливу проблему сучасної педіатрії щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та спостереження за дітьми із захворюваннями печінки, які ґрунтуються на вивченні важливих ланок їх патогенезу. За актуальністю обраної теми дисертації, ступенем наукової обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, науковою новизною, практичним значенням та повнотою викладу в друкованих публікаціях дисертаційна робота Чернеги Наталії Федорівни на тему: «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування» цілком відповідає «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри дитячих  
інфекційних хвороб  
Національного медичного  
університету імені О.О.Богомольця,  
д.мед.н., професор

Крамарьов С. О



вж. 22.01.16.