

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

### **ЧЕРНЕГИ НАТАЛІЇ ФЕДОРІВНИ**

«Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Сучасний стан проблеми захворювань печінки у дітей раннього віку можна охарактеризувати як період пошуку і накопичення діагностичних та лікувальних даних. Найбільш значимими аспектами, що потребують поглибленого вивчення, є ушкодження, які супроводжуються прямою гіпербілірубінемією і розпочинаються в періоді раннього дитинства, коли печінка не досягла функціональної зрілості і дуже вразлива до ендогенних та екзогенних факторів. Діти раннього віку становлять практично третину усіх дітей з патологією печінки. Структура патології представлена захворюваннями інфекційної природи, метаболічними порушеннями та комбінацією різних чинників, пов'язаних з аномаліями розвитку. Ураження печінки, які обумовлені інфекційними факторами і діагностовані в перинатальному та постнатальному періодах, визначаються як вроджений гепатит (ВГ). Серед педіатрів сьогодні немає єдиного розуміння термінології, діагностики та лікування даної патології. Відсутність чітких критеріїв, сучасної класифікації, інвазивність діагностичних процедур робить досить складною своєчасну постановку діагнозу. Надзвичайна актуальність захворювань печінки у дітей раннього віку пов'язана з прогресуючим перебігом захворювання, несвоєчасністю діагностики і низькою ефективністю лікування хворих.

Епідеміологічних досліджень в Україні щодо захворюваності на вірусні гепатити у дітей не проводилось, однак за різними повідомленнями

припускають їх високу розповсюдженість. Підвищений інтерес науковців до проблеми ВГ пов'язаний з непередбачуваним прогнозом захворювання. В залежності від етіологічного фактору, терміну ураження та індивідуальних морфофункціональних особливостей організму неонатальний гепатит у рівному співвідношенні в прогнозі має як повне одужання, так і формування в подальшому цирозу печінки, а у 15% дітей захворювання може швидко прогресувати і призводити до смерті. Профілактика затяжного перебігу ушкоджень печінки і формування фіброзу залишаються головною проблемою наукових досліджень в галузі гепатології. Саме тому, дисертаційна робота Чернеги Наталії Федорівни, метою якої є вирішення проблеми підвищення ефективності діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з хворобами печінки є актуальною та дуже своєчасною.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної АМН України» «Вивчити клініко-патогенетичні особливості метаболічних та інфекційних захворювань печінки у дітей раннього віку, розробити методи їх профілактики та лікування» (№ держреєстрації 01.11.U002053).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 220 дітей раннього віку, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України». Серед обстежених було 87 дітей з вродженим гепатитом, 23 дитини з ураженнями печінки, обумовленими вродженими порушеннями обміну і спадковими захворюваннями, 15 дітей з вродженими аномаліями розвитку гепатобіліарної системи, 25 дітей з хронічними гепатитами та 70 дітей з пролонгованою кон'югаційною жовтяницею. Групу контролю склали 20 практично здорових дітей відповідного віку.

**Наукова новизна** роботи полягає у комплексному підході до прогнозування розвитку, особливостей діагностики та розробці нових ефективних лікувально-профілактичних заходів щодо впливу на основні патогенетичні механізми формування патології печінки у дітей раннього віку.

Дисертантом проведений ретельний аналіз показників етіологічної структури та предикторів ризику розвитку ВГ, доведена роль порушень моторики біліарного тракту в патогенезі ушкоджень печінки, що дозволило обґрунтувати концепцію формування вірусного гепатиту у ранньому дитячому віці.

Вперше завдяки поглибленому комплексному клініко-лабораторному дослідженню проаналізовані та виділені прогностичні критерії при патології печінки у дітей раннього віку, які базуються на змінах показників метаболізму сполучної тканини, жирового обміну та імунітету.

Дисертантом визначено прогностичну значимість визначення рівня miRNA-21-3p, як діагностичного маркера ураження печінки інфекційної етіології та зміни експресії miRNA-885-5p, що свідчать про ступінь активності запального процесу.

На основі встановлених взаємозв'язків між основними ланками патогенезу, дисертантом патогенетично обґрунтовано і доведено ефективність нового комплексного методу лікування дітей з вродженим гепатитом.

**Практична значимість** роботи полягає у розробленому та запропонованому автором етапному алгоритмі діагностики, який дає можливість своєчасно проводити скринінг захворювань печінки у дітей раннього віку. Дисертантом доведена ефективність ультразвукового моніторингу стану порушень моторики біліарного тракту у дітей з вродженим гепатитом, що обґрунтовує включення до терапевтичної корекції холекінетичних препаратів.

Автором визначені прогностичні маркери запального процесу: рівні цитокінів TNF-а та HGF, miRNA-885-5p, miRNA-21-3p, які можуть використовуватись як критерії оцінки запального процесу та прогнозу уражень печінки при ВГ.

Не менш вагомим для практики лікаря-педіатра є створений автором удосконалений комплекс терапії вроджених гепатитів з включенням противірусного, антифібротичного, пробіотичного та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованого функціонального харчування, який показав виражену клінічну ефективність у дітей раннього віку.

За матеріалами дисертації розроблений та впроваджений у 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).

Результати дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва, Полтавської, Івано-Франківської, Черкаської, Тернопільської областей. Матеріали роботи впроваджено в уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України, наказ №59 від 29.01.2013 р.

**Оцінка змісту роботи та її завершеності.** Дисертаційна робота побудована традиційно та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 308 джерел (із них 171 – латиницею). Текст дисертації ілюстровано 36 таблицями та 15 рисунками.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної

роботи з використанням вітчизняних та іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років. В даному розділі дисертантом викладено сучасний погляд на епідеміологічні аспекти та етіопатогенетичні особливості перебігу захворювань печінки у дітей раннього віку. При написанні даного розділу дисертантом відмічено, що незважаючи на значну кількість публікацій в літературі, питання етіології ВГ залишаються до кінця не визначеними. Так, в ряді робіт ВГ визначається як ураження, яке виникає переважно при бактеріально-вірусному інфікуванні та в результаті метаболічної або генетичної патології і аномалій розвитку гепатобіліарної системи. В інших роботах, ВГ вважається реалізацією вірусно-бактеріального інфікування дитини в пери- та постнатальному періодах. Огляд наукової літератури вказує на невелику кількість публікацій щодо даної проблеми, причинними факторами у дорослих і дітей старшого віку визначаються віруси, метаболічні і токсичні ураження, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона, неонатальний гемохроматоз і т.д. Між тим в більшості випадків ушкодження печінки виявляються при рутинному обстеженні або у зв'язку з супутньою патологією і безсимптомний перебіг патології печінки залишається найбільш складною задачею на сучасному етапі. Автор звертає увагу, що в останні роки відмічена чітка тенденція до збільшення частоти холестатичних форм гепатитів. У новонароджених і дітей перших місяців життя синдром холестази може бути як проявом органічного ураження печінки, так і мати транзиторний характер. Первинно-хронічний перебіг захворювань печінки є прерогативою дитячого віку та основними джерелами розповсюдження гепатотропних вірусних інфекцій, в тому числі шляхом вертикальної передачі наступним поколінням.

Автором окремо акцентовано, що вивчення цитокінового статусу на ранніх стадіях ураження печінки актуально з позиції підвищення якості діагностики, прогнозування перебігу, а також розробки патогенетичних підходів до лікування і застосування в перспективі нових препаратів з цілеспрямованою корекцією клітинної цитокінової відповіді.

В даному розділі дисертант також детально висвітлює сучасні підходи до лікування уражень печінки у дітей раннього віку, зауважуючи при цьому, що не дивлячись на постійно зростаючий арсенал медикаментозних засобів, рівень даної патології в педіатричній практиці постійно зростає, що обумовлює необхідність пошуку нових шляхів патогенетичної терапії.

При написанні розділу автором був проведений детальний аналіз наукової літератури та акцентована увага на невирішених питаннях у вивченні даної проблеми. В огляді літератури автор показав глибоке розуміння методів діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку та висвітлив недосконалість сучасних лікувальних схем терапії.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, сучасні критерії верифікації вродженого гепатиту, уражень печінки, обумовлених порушеннями обміну речовин та вродженими аномаліями у дітей раннього віку, характеризує застосовані при обстеженні хворих основні клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні та імунологічні методи обстеження. Особливої уваги заслуговують методи вивчення циркулюючих miRNAs в сироватці крові, як потенційних маркерів малоінвазивної діагностики і моніторингу стану пацієнтів із захворюваннями печінки. Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети, застосовані методи параметричної та непараметричної статистики, кореляційного аналізу. Всі обрані методи адекватні меті та завданням дисертаційної роботи. Проте, на наш погляд, даний розділ варто було б дещо розширити, доповнивши його більш детальною інформацією щодо характеристики терапевтичних схем, які застосовувались у дітей, що отримували стандартне протокольне лікування. Дисертантом зазначено, що строки спостереження дітей становили від 1 до 3 місяців. При цьому лікування в основній групі тривало більше 6 місяців, а оцінка ефективності терапії проводилась на 28 день. На нашу думку, строки катамнестичного спостереження необхідно було б подовжити, для більш об'єктивної оцінки про досягнення ремісії.

У третьому розділі «Етіологія, клінічна характеристика і діагностика захворювань печінки» проаналізовані вікові, статеві та нозологічні особливості груп обстежених дітей. В даному розділі дисертант детально висвітлює основні етіологічні фактори та особливості клінічного перебігу захворювань печінки у дітей раннього віку. Особливої уваги заслуговує розподіл дітей за рівнем запального процесу в печінці, який виявив, що у дітей з ВГ, ХГ та вродженими порушеннями обміну у більшості випадків реєструвалась мінімально-низька активність, в той час, як у 80% хворих з вродженими аномаліями розвитку гепатобіліарної системи відмічалась помірно-висока активність запального процесу, що проявлялась більш агресивним перебігом захворювань. Причому, у даної категорії дітей гепатомегалія реєструвалась лише у 26% хворих, а жовтяниця - була основним симптомом. Отримані результати дослідження підтверджують факт відсутності кореляції між активністю процесу та збільшенням печінки. Автор окремо акцентує увагу, на пізній діагностиці вроджених вад розвитку гепатобіліарної системи, яка спостерігалась у половини обстежених дітей раннього віку. У третини хворих з хронічним гепатитом етіологія не була встановлена, тому, на нашу думку, характеризуючи функціональний стан печінки, варто було б доповнити показники цитолітичного синдрому дослідженням маркеру холестазу – гамаглутамілтрансфери – найбільш чутливого ферменту уражень гепатобіліарної системи.

Позитивним здобутком даного розділу є розробка етапного алгоритму діагностики уражень гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, який має велике значення для своєчасної диференційної діагностики захворювань печінки. Важко переоцінити клінічне значення даного розділу, адже правильна верифікація діагнозу – це своєчасне адекватне лікування захворювання, що без сумніву, визначає ефективність терапії.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження присвячений вивченню особливостей обміну сполучної тканини у дітей із захворюваннями печінки. Результати даних досліджень наглядно демонструють, що у дітей раннього

віку з патологією печінки мають місце порушення метаболізму сполучної тканини. Дисбаланс між синтезом і деструкцією сполучної тканини спостерігається при зниженні обох фаз метаболізму, що являється патогномонічним показником, який характеризує наявність запальних захворювань печінки. Дисертантом встановлено, що показники фракцій гідроксипроліну та активності колагенази можуть визначатись як прогностичні критерії ушкодження печінки. Зниження колагенази на тлі високого показника співвідношення білковозв'язаного гідроксипроліну до вільного вказує на затяжний перебіг запального процесу. Особливої уваги заслуговує аналіз параметрів обміну сполучної тканини у дітей з ВГ. Автором доведено, що у дітей першого року життя сироваткові маркери фіброгенезу супроводжуються вираженими змінами незалежно від активності гепатиту.

П'ятий розділ «Характеристика цитокинового статусу у дітей з захворюваннями печінки» присвячений поглибленому вивченню рівнів цитокінів, зміни яких відіграють важливу роль в патогенетичних процесах розвитку захворювання та його ускладнень.

Порівняльний аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що діти з вродженим та, особливо хронічним гепатитом, характеризувались достовірним підвищенням рівня експресії TNF- $\alpha$  і HGF, підвищенням регенераторної активності печінки і активним прогресуванням фіброзних процесів. Дисертантом також виявлений кореляційний зв'язок між ступенем запалення і вмістом HGF - головним мітогенним фактором, який приймає участь у регенерації і фіброзоутворенні в печінковій тканині. Відсутність даного кореляційного зв'язку в групі дітей з ВГ демонструє високу зворотність процесу регенераторної активності.

Узагальнені автором діагностичні імунні критерії, які характеризують перебіг хвороб печінки у дітей раннього віку, є вагомим здобутком дисертаційного дослідження.



У шостому розділі «Жирнокислотний спектр крові у дітей з захворюваннями печінки» автор проводить визначення обміну жирних кислот при вродженому і хронічному гепатитах у дітей раннього віку. Згідно отриманих результатів, у хворих з патологією печінки відмічалось вірогідне зниження частки насичених жирних кислот та підвищення частки ненасичених жирних кислот, причому, найбільш виражені прояви спостерігалися при хронічному гепатиті. Зміни фракцій жирних кислот мали досить різнонаправлений характер, що дозволило дисертанту зробити висновок про їх важливу роль в розвитку запального процесу і прогнозуванні змін паренхіми печінки. Так, згідно отриманих даних, порушення жирнокислотного спектру крові не можуть бути відображенням регенаторних процесів. Збільшення рівня поліненасичених жирних кислот відбувається переважно за рахунок омега-6 ПНЖК, що свідчить про виражений прозапальний потенціал жирового спектру крові у дітей з гепатитами. Таким чином, отримані результати обґрунтовують необхідність проведення корекції виявленого дисбалансу обміну жирних кислот у дітей із ВГ, зокрема, за рахунок коригуючих жирно-кислотний спектр препаратів та продуктів функціонального харчування

Сьомий розділ «МікроРНК-21-3Р і мікроРНК-885-5Р як маркери ураження печінки у дітей раннього віку», в якому автор характеризує зміни вмісту сироваткових miRNAs при гепатитах у дітей раннього віку. Дисертантом проаналізовано рівні експресії досліджуваних miRNAs і встановлена можливість використання miRNA-21-3p як діагностичного маркера ураження печінки при інфекції, а miRNA-885-5p в якості критерію ступеню активності патологічного процесу. Особливу увагу слід звернути, що відсутність значимих змін miRNA-21-3p та miRNA-885-5p у хворих з криптогенним гепатитом може вказувати на незначне залучення імунних механізмів і являється прогностичним фактором більш сприятливого перебігу захворювання.

Отримані результати мають безумовно велику практичну значимість та наглядно демонструють, що порушення експресії miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з гепатитами, відіграють вирішальну роль у вірусних взаємодіях і пов'язані з формуванням і прогресуванням патології печінки. Дані дослідження підтверджують необхідність включення гепатопротекторних та імунокорегуючих препаратів в протоколи лікування з метою профілактики розвитку фіброзу печінки у дітей.

У восьмому розділі «Розробка та вивчення ефективності лікувально-профілактичних заходів при вроджених гепатитах» автор приводить дані, щодо розподілу дітей на групи спостереження, при цьому, основна група пацієнтів отримувала удосконалену терапію неонатального гепатиту, а група порівняння - симптоматичне лікування. Недоліком даного розділу, на наш погляд, є відсутність етіологічної терапії у дітей з групи порівняння. В своєму дослідженні автор доводить, що суттєвою перевагою запропонованого лікувального комплексу є позитивний вплив на показники імунної відповіді, жирнокислотного спектру сироватки крові та процеси метаболізму сполучної тканини. В той же час, в розділі відсутні дані показників імунітету, метаболізму та жирнокислотного спектру сироватки крові у дітей другої групи, що не дає можливості коректного порівняння результатів. Представлений розділ перевантажений даними літературних джерел, які обґрунтовують аспекти доцільності застосування запропонованого лікувального комплексу у дітей з вродженими гепатитами.

В цілому, результати проведеного дослідження показали, що удосконалена терапія вродженого гепатиту сприяє більш швидким темпам регресу основних симптомів інтоксикаційного, абдомінального, диспептичного і холестатичного синдромів та нормалізації показників функціонального стану печінки. Розроблений автором медикаментозний комплекс дозволив досягти повної клініко-лабораторної ремісії у 20,7% хворих, що значно перевищувало показник групи контролю.

Бажаним доповненням даного розділу, на наш погляд, стали б наведені автором клінічні приклади з історій обстежених пацієнтів з ВГ, що дозволило б більш наглядно продемонструвати клінічну направленість роботи.

У дев'ятому розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз власних досліджень з обґрунтуванням концепції патогенетичних механізмів уражень печінки у дітей раннього віку. На наш погляд, автору не слід детально повторювати вище викладені результати, які представлені в попередніх розділах, а більше уваги слід приділити критичному, полемічному осмисленню взаємовідношень результатів власних досліджень в порівнянні з даними інших авторів, викладених у наукових джерелах.

Всі розділи викладені логічно, конкретно, узгоджуються з поставленими завданнями, супроводжуються осмисленим аналізом.

**Висновки та практичні рекомендації** сформульовані грамотно та відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам.

За темою дисертації опубліковано 33 роботи, з них 23 статті у журналах та збірниках наукових праць, що рекомендовані ДАК України, 7 тез доповідей на з'їздах та конференціях, інформаційний лист, одержано 1 патент України на винахід та 1 патент України на корисну модель.

**Недоліки, зауваження і побажання.** Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації досліджень, проведених у рецензованій дисертаційній роботі, немає. Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів та зроблених автором узагальнень.

**У процесі ознайомлення із дисертаційною роботою виникло ряд запитань:**

1. Згідно даних літератури кожний третій випадок неонатального гепатиту пов'язаний з генетичними чи вродженими метаболічними ураженнями гепатобіліарної системи новонароджених. У Вашому дослідженні цей відсоток значно менший (10%-15%). З чим на Вашу думку, пов'язна низька діагностика даної патології і якими можуть бути шляхи її попередження?

2. Кожний третій випадок вродженого гепатиту у обстежених Вами дітей був діагностований при лікуванні супутньої патології. Який етіологічний фактор переважав в структурі даних гепатитів?

3. На тлі неспецифічності клінічних проявів захворювань печінки у дітей раннього віку, маніфестація невираженого геморагічного синдрому відмічалась майже у кожного четвертого хворого. Чи спостерігалась залежність його наявності від етіології гепатиту, тривалості холестатичного синдрому або віку дитини?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Чернеги Наталії Федорівни «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем досліджень, науковою новизною, практичною значимістю, а також висновками, що випливають із змісту роботи, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливу проблему сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування хвороб печінки у дітей раннього віку.

Дисертація «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування» повністю відповідає сучасним вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а саме п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук із спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Завідуюча кафедрою педіатрії №2

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,

доктор медичних наук, професор



Т.О. КРЮЧКО

Підпис доктора медичних наук, професора Т.О.Крючко, засвідчую.

Вчений секретар

доцент

*21.01.16*

*вн. 22.01.16*



В.Л. ФІЛАТОВА