

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію Чернеги Наталії Федорівни
«КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБ ПЕЧІНКИ У
ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ І ПРИНЦИПИ ЇХ ЛІКУВАННЯ»,
поданої 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.

Наукова тема докторської дисертації Чернеги Наталії Федорівни уявляється як важливий напрямок не тільки в теоретичній науці, а й в практичній медицині. Розвиток науки за останнє десятиліття став передумовою для формування сучасної гепатології. Проте недостатній рівень вивчення багатьох аспектів патогенезу захворювань печінки гальмує вирішення принципово важливих медичних питань, таких як прогнозування їх перебігу хвороби, контроль ефективності терапії, розробка нових препаратів етіотропної та патогенетичної дії. Висока частка формування первинно-хронічних форм патології є характерною особливістю хвороб печінки в ранньому дитинстві. Роботи останніх років свідчать про неухильну тенденцію до прогресування фіброзу у дітей, а темпи процесу такі, що цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома розвиваються в більш старшому віці та у дорослих.

Роботи останніх десятиріч суттєво розвинули уявлення про основні ланки розвитку і прогресування процесу у дорослих та дітей старшого віку. На сьогодні розроблені тести у дорослих пацієнтів (Fibro Test, Acti Test, FibroMax), що ратифіковані для оцінки фіброзу і гістологічної активності при хронічних гепатитах і якими у даний час користується більшість світових клініцистів і морфологів. Продемонструвавши відповідність з системою оцінки гістологічних змін за даними біопсії печінки, дані методики, мають

ряд обмежень, зокрема не застосовуються при гострому гепатиті, індивідуально інтерпретуються при супутній патології і не застосовуються в якості маркерів прогнозу захворювання. Велика кількість методик, які застосовуються на сьогодні, на жаль, тільки опосередковано можуть вказувати на прогноз захворювання і ґрунтуються на визначенні стандартних біохімічних показників, які характеризують ступінь цитолізу і холестазу. Такі сироваткові маркери як альбумін, амінотрансферази, кількість тромбоцитів, ГГТ, холестерин, тригліцериди, загальний білірубін і лужна фосфатаза застосовуються в різних співвідношеннях у дорослих, відображають лише зміни функціональної здатності печінки, пошук нових маркерів досі триває. Враховуючи морфо-функціональну незрілість печінки у дітей раннього віку розробка неінвазивних методів діагностики для цієї категорії пацієнтів є вкрай актуальною проблемою наукових досліджень.

Багато років провідними гепатологічними центрами здійснюється активний пошук методів оцінки ступеня фіброзу при гепатитах, які спираються на оцінку стану сполучної тканини. В якості прямих біохімічних маркерів, які відображають метаболізм позаклітинного матриксу, а також кількісні і якісні зміни його макроструктури пропонують такі компоненти як колаген, структурні глікопротеїни, протеоглікани, матриксні металопротеїнази, тканеві інгібітори металопротеїназ і фактори росту (трансформуючий фактор росту, гепатоцито-, епідермально-, фібробласто-, сполучнотканинні і гемопоетичні фактори росту), тощо. Застосування перерахованих компонентів в клінічній практиці має обмежений досвід, в різних комбінаціях пропонуються інформаційні алгоритми у сукупності із віком, статтю та іншими чинниками. На жаль, таких робіт, в педіатричній гепатології, особливо у дітей раннього віку не має.

Актуальною і своєчасною є проблема вірусних гепатитів. Вивчення імунопатогенезу вірусних гепатитів, за даними останніх років, виявило поряд з порушенням клітинної ланки імунітету виражений дисбаланс цитокінів. До активації системи цитокінів веде будь-яка реакція системи імунного захисту

організму на інфекційну агресію або інші чинники, які викликають запалення гепатоцитів. В останні роки доведено, що рівень експресії основних білків позаклітинного матриксу регулюється цитокінами, визначальними серед яких є фактор некрозу пухлини- α (TNF- α), трансформуючий фактор росту гепатоцитів (HGF). Доведено, що дані цитокіни позитивно корелюють із ступенем фіброзу печінки у дітей з HBV і HCV гепатитами. Втім, не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених ролі цитокінів, багато аспектів їх взаємозв'язку залишаються незрозумілими і суперечливими, а вивчення їх ролі у патогенезі розвитку захворювань печінки у дітей раннього віку, на жаль, не проводилось.

За новітніми науковими даними, найбільш перспективними у вивченні патогенезу хвороб печінки зазначаються некодуючі молекули РНК (miRNAs), які модулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Кількість наукових публікацій, пов'язаних із вивченням ролі miRNAs у патогенезі прогресування хвороб печінки зростає з геометричною прогресією. Проведені дослідження доводять, що miRNAs є частиною ініціації сигналів до експресії цитокінів в зірчастих клітинах печінки, а зміни рівнів певних miRNAs тісно пов'язані з формуванням і прогресуванням патології печінки, в тому числі процесів фіброзу. Дослідження на тваринах доводять, що функціональна модуляція miRNAs стимулює клітинну проліферацію і життєздатність гепатоцитів, а також зменшує загибель клітин. В роботах у дорослих показано, що miRNAs здатні регулювати інфекцію вірусів гепатиту В і С на рівні клітинних факторів транскрипції, зміни їх рівня спостерігаються в сироватці крові хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки. Вивчення ролі miRNAs у дітей раннього віку з патологією печінки є перспективним предметом вивчення на сучасному етапі.

Що стосується нутріціологічних питань, які, безперечно, є надзвичайно важливими, особливо для педіатричної ланки, то треба відмітити, що дослідження та рекомендації з питань дієтичного харчування та

медикаментозної корекції хвороб печінки у дітей раннього віку досить дискутабельні і суперечливі, а в багатьох випадках недостатньо вивчені або взагалі відсутні. Підходи до дієтотерапії хворих дітей раннього віку суттєво відрізняються від підходів до дієтотерапії дітей більш старшого віку. Це обумовлено фізіологічними та метаболічними особливостями дітей даної вікової групи. Порушення засвоювання нутрієнтів у хворих дітей раннього віку, як правило, супроводжується мальдигестією та/або мальабсорбцією, що підвищує ризик ускладненого перебігу захворювання та негативно позначається на ефективності призначеної терапії. Характер харчування, під впливом якого формуються структури клітинних мембран і рецепторів, є важливим фактором реалізації імунної відповіді.

Також проблемним питанням на сьогодні залишається лікування дифузних захворювань печінки. Використання монотерапії приводить до позитивного ефекту в ранньому віці не більш як у 30-50 % хворих із вірусним гепатитом В і С. Визначення фіброзування печінки в динаміці перебігу хронічних гепатитів є однією із задач, які виникають в ході лікування таких хворих. Крім того, в педіатричній практиці важко здійснити контроль фіброзування печінки в динаміці з використанням інвазивних методів обстеження. Зважаючи на це, є необхідність у розробці ефективних схем лікування захворювань печінки у дітей, направлених на профілактику процесів фіброзування тканини печінки, а вивчення харчового статусу дітей є актуальним завданням у встановленні адекватної нутритивної підтримки для кожної групи дітей з ураженням печінки.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота Чернеги Н. Ф. «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування» є актуальною і своєчасною.

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.

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, і зокрема особливостей перебігу вродженого гепатиту (ВГ) у грудному віці. Завдання роботи включали 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.

Зв'язок дисертаційної роботи з 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. В результаті вирішення поставлених завдань автору вдалося отримати дані, що

відрізняються принциповою новизною та відкривають нові перспективні напрямки наукових досліджень. Перш за все, представлено концепцію механізмів формування ВГ у ранньому дитячому віці, доповнено дані щодо етіології та патогенезу патології.

Вперше на основі поглибленого вивчення даних госпітальної статистики вивчено структуру захворювань печінки у дітей раннього віку, визначена вагома частка (58,0 %) гепатитів і провідна роль цитомегаловірусної (CMV) інфекції у їх розвитку. На основі поглибленого аналізу даних анте- та перинатального періодів життя визначені основні предиктори ризику розвитку гепатитів, які можуть бути вирішальними при реалізації процесу ушкодження печінки у дітей першого року життя.

Автором встановлено, що вроджені гепатити у дітей грудного віку проявляються гепатомегалією (83,9 %), диспепсичним (90,8 %), абдомінальним (74,2 %), холестатичним (81,6 %) та інтоксикаційним (79,3%) синдромами. Встановлено, що характерною для вроджених гепатитів є мінімальна та низька (71,3 %) активність запального процесу.

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

Вперше встановлено характер змін показників метаболізму сполучної тканини (рівні білковозв'язаного гідроксипроліну та вільного гідроксипроліну, їх співвідношення та активності колагенази) в залежності від характеру перебігу запального процесу в печінці та доведена можливість використання цих показників для прогнозу перебігу гепатитів у дітей раннього віку.

Вперше досліджено та описано характер змін рівнів miRNA-21-3p і miRNA-885-5p в сироватці крові в залежності від етіологічної причини гепатитів: рівень miRNA-21-3p визначається найвищим у групі дітей HBV-

етиології, що обґрунтовує можливість використання цього показника як діагностичного маркера ураження печінки при вроджених гепатитах інфекційної етіології. Доведено, що рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ.

Розширено наукові дані про характер змін жирового обміну при гепатитах, що проявляється перерозподілом вмісту фракцій жирних кислот у бік підвищення частки ненасичених жирних і зниження насичених, а також порушення балансу омега-6 та омега-3 ПНЖК за рахунок підвищення вмісту лінолевої та арахідонової кислот.

Отримано нові дані, що у дітей молодшого віку, які хворіють на вроджені гепатити, відбуваються виражені зміни цитокінового профілю у вигляді підвищення продукції TNF- α 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 вродженими гепатитами із включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих порушення жирнокислотного спектру препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці на підставі вивчення клініко-параклінічних особливостей захворювань печінки етапного алгоритму діагностики, що буде сприяти підвищенню якості медичної допомоги дітям із ушкодженням печінки.

Запропоновано використання показнику співвідношення білково-зв'язаний ГП/вільний ГП на тлі низької концентрації колагенази, як маркера затяжного перебігу запального процесу печінки в дітей раннього віку.

Показано, що визначення концентрації TNF- α 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.

Доведена доцільність визначення рівня miRNA-21-3p в сироватці крові як діагностичного маркеру ВГ саме інфекційної етіології.

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

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці та впровадженні способу діагностики стану регенеративної активності печінки у дітей раннього віку, який вирішується шляхом дослідження в сироватці крові кількісного рівня TNF- α 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).

Запропонований в практику охорони здоров'я для застосування у дітей з ВГ удосконалений медикаментозний комплекс з включенням імуномодуляторів (інтерферон-альфа-2 β), 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 дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувально-

профілактичних закладів м. Києва, Полтавської, Івано-Франківської, Черкаської, Тернопільської областей. За матеріалами дисертації розроблений та впроваджений у практичну охорону здоров'я інформаційний лист «Алгоритм діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку» (Київ, 2012). Матеріали роботи впроваджено в Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення МОЗ України, наказ №59 від 29.01.2013р.

Пріоритетність досліджень зафіксована у 2 Патентах: 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).

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

Дисертація Чернеги Наталії Федорівни виконана на сучасному науково-методичному рівні. Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені клінічно та статистично. Ступінь обґрунтованості підтверджується застосуванням адекватних, об'єктивних методів обстеження: 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 роботі достатній ступінь достовірності.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації науково обґрунтовані і пов'язані з результатами проведених досліджень, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, змісту роботи. Практичні рекомендації змістовні та конкретні. Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині.

Дисертація викладена на 254 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, (робота включала 3 незалежних етапи дослідження), висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який включає 308 посилань (34 сторінки), із них 137 кирилицею, 171 латиницею. Робота ілюстрована 36 таблицями та 15 рисунками.

У вступній частині 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».

У розділі 1 «Огляд літератури» (с. 19-48) докладно розкриваються сучасні уявлення про етіологію та перебіг захворювань печінки у дітей раннього віку. Наведені дані щодо сучасних поглядів на патогенез гепатиту, зокрема провідної ролі змін сполучної тканини, імунної активації у прогресуванні захворювань печінки. Висвітлено новітні сучасні уявлення формування і прогресування патології печінки на рівні посттранскрипційного регулювання експресії генів, висвітлено проблемні питання терапії вроджених гепатитів. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» (с. 62-74) описані дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими автор користувався для вивчення захворювань печінки у дітей раннього віку. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загально-клінічних до інструментальних. Для вирішення поставлених завдань 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 вірусними гепатитами; 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 (ПКЖ) – групу порівняння. З метою вивчення перебігу гепатиту в дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням HBV і HCV, у тому числі обтяженого HIV, проведене клінічне обстеження 21 дитини у віці від 1 місяця до 3 років, які були народжені матерями, інфікованими HBV, HCV та HIV.

У розділі 3 «Етіологія, клінічна характеристика і діагностика захворювань печінки» (с. 76-134) автор аналізує анте-, пери- та постнатальні фактори ризику, які могли бути вирішальними при реалізації процесу ушкодження печінки у дітей першого року життя, чітко описана клініко-параклінічна характеристика хвороб печінки у обстежених дітей, аналіз стану мікрофлори кишечника у хворих дітей, стан гепатобіліарної системи за даними ультразвукової діагностики, клініко-параклінічні особливості перебігу вірусних гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням. Обґрунтовано створення етапного алгоритму діагностики захворювань печінки у дітей раннього віку.

У розділі 4 «Особливості обміну сполучної тканини у дітей з захворюваннями печінки» (с. 139-144), представлені результати вивчення особливостей обміну сполучної тканини. Доведено, що дисбаланс між синтезом і деструкцією сполучної тканини відбувається шляхом зниження обох фаз метаболізму, що відрізняє їх від дітей з неорганічним ураженням печінки, зокрема при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці, коли фази синтезу і катаболізму зберігають однаково підвищену активність. Підвищений процес синтезу і стабілізації «зрілого» колагену у дітей раннього віку з ХГ, який вказує на активність фіброгенезу в печінковій тканині не простежується у дітей з ВГ, що свідчить про високу активність репаративних процесів печінки при ВГ. Доведено, що показники фракцій ГП і активність колагенази можуть визначатись як прогностичні критерії ушкодження печінки. Використання прогностичних критеріїв у дітей з ВГ не

залежить від активності запального процесу, що демонструє не лише їх діагностичну значимість, а й вказує на необхідність лікування патології незалежно від активності гепатиту.

У розділі 5 «Характеристика цитокинового статусу у дітей з захворюванням печінки» (с. 144-151) представлені результати вивчення показників TNF- α і HGF. 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 відбуваються виражені порушення цитокинового статусу. Показано, що ВГ мають як високу фіброзну направленість запального процесу в печінці так і високу зворотність процесу регенераторної активності. Цікавим є факт, що цитокін, який є медіатором первинної відповіді на ушкодження клітин і може попереджувати активацію її мітогенних факторів, вірогідно блокує прозапальні ефекти в умовах транзиторного холестазу. Це підтверджують зміни, які спостерігаються при пролонгованій кон'югаційній жовтяниці. Доведений кореляційний зв'язок між рівнями HGF і білковозв'язаним ГП обґрунтовує можливість використання показників як маркерів регенераторної активності печінки, зв'язок між якими збільшується з тривалістю патологічного процесу.

У розділі 6 «Жирнокислотний спектр крові у дітей з захворюванням печінки» (с.152-158) наведені результати дослідження жирнокислотного спектру крові у дітей з вродженими і хронічними гепатитами. Показано, що у дітей як з ВГ так і ХГ відбуваються порушення жирнокислотного спектру сироватки крові, які характеризуються перерозподілом фракцій жирних кислот у бік підвищення частки НеЖК і зниження НЖК. Зміни ПНЖК відбуваються шляхом порушення балансу омега-6 та омега-3 ПНЖК за рахунок підвищення представників омега-6 ПНЖК: лінолевої та арахідонової кислот. Втім, показано, що порушення жирнокислотного спектру крові не можуть бути відображенням регенераторних процесів.

У розділі 7 «МікроРНК-21-3р і мікроРНК-885-5р як маркери ураження

печінки у дітей раннього віку» (с. 159-167) представлені дані визначення рівнів miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у сироватці крові дітей з ВГ. Виявлені зміни вмісту miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з гепатитами засвідчили можливість використання miRNA-21-3p як діагностичного маркера ураження печінки при інфекції, а miRNA-885-5p як показника ступеня ураження печінки. Розширене вивчення профілю miRNAs при гепатитах може забезпечити більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів перебігу вірусних гепатитів у дітей раннього віку.

У розділі 8 «Розробка та вивчення ефективності лікувально-профілактичних заходів при вроджених гепатитах» (с.168-189), розглядаються питання вивчення ефективності розробленої удосконаленої комплексної терапії з включенням імуномодуляторів, антифібротичних, дезінтоксикаційних, пробіотичних та коригуючих жирнокислотний спектр препаратів на тлі оптимізованої нутритивної підтримки. Доведено, що застосування удосконаленого комплексу 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.

Всі отримані результати ретельно обговорюються в заключному розділі дисертації. Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

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.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення: Серед недоліків дисертаційної роботи слід відзначити наявність окремих стилістичних помилок. Також хотілося б звернути увагу на необхідність більш ретельного підходу до написання термінів – кілька разів по ходу читання дисертаційної роботи зустрічався термін "аутоімунний гепатит", а потім - "автоімунний". Принципових зауважень немає. Виявлені зауваження дисертантом виправлені у процесі роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Згідно з наказом МОЗ України № 59 («Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» від 29.01.2013 року) класифікація ступенів активності хронічних вірусних гепатитів (за даними біопсії або рівня трансаміназ) виділяє чотири ступені активності запального процесу: мінімальну, слабо виражену, помірну та виражену ступені. Ви (на сторінках 88, 116, 178, 199 та 214 у таблицях та тексті) використовуєте їх об'єднання, вживаючи терміни «мінімально-низька», «помірно-висока». Чим обумовлено об'єднання різних ступенів активності запального процесу?

2. Згідно з наказом МОЗ України № 709 («Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної медичної допомоги дітям із залізодефіцитної анемією» від 2.11.2015 р.) для верифікації діагнозу «залізодефіцитна анемія» необхідно визначення рівня феритину. Чи визначали Ви його у обстежених дітей і якщо так, то як корелював цей показник відповідно ступеню анемії? З чим, на Вашу думку, пов'язані гематологічні зміни у дітей з ВГ?

3. При описі проведення ультразвукового дослідження ви згадуєте про застосування харчової стимуляції у дітей раннього віку. Ви могли б роз'яснити, що мається на увазі під харчовою стимуляцією (стосовно до дітей раннього віку)?

Висока актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень дисертаційної роботи Чернеги Наталії Федорівни «Клініко-патогенетичні особливості хвороб печінки у дітей раннього віку і принципи їх лікування», відповідають вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК України, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри педіатричної
гастроентерології і нутріціології
Харківської медичної
академії післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор

 О.Ю. Бєслоусова
Підпис _____
Вчений секретар _____
18.01.16

ва. 18.01.16