

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Бекетової Г.В. на кандидатську дисертацію Ткалик О.М. “Особливості порушень функціонального стану гепатобіліарної системи та прогнозування їх розвитку у дітей з запальними захворюваннями кишечника” за спеціальністю 14.01.10 – “Педіатрія”, що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Проблема ранньої діагностики, моніторингу та ефективного лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) – виразкового коліту (ВК) та хвороби Крона (ХК) у дітей в останні десятиріччя набула актуальності в усьому світі і є не лише медичною, а й соціальною. Це обумовлено їх прогресивним рецидивуючим перебігом, розвитком як кишкових, так і позакишкових уражень, а також тяжких ускладнень, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії і формуванням первинної інвалідності у дітей та підлітків.

За останні роки досягнуто значних успіхів у з'ясуванні основних ланок патогенезу ЗЗК у дітей. Доведена роль імунних розладів, генетичних факторів, автоімунної агресії, механізмів порушення нервово-гуморальної регуляції, бактеріальної, вірусної та асоційованої інфекції. Однак, вони не розкрили в повній мірі причин формування позакишкових проявів ВК та ХК, зокрема, уражень гепатобіліарної системи, які можуть бути зумовленими не лише спільними патогенетичними механізмами із ЗЗК, а й гепатотоксичними ефектами медикаментозних засобів, що використовують при їх лікуванні. На сьогодні немає єдиної точки зору щодо особливостей ліпідного профілю та ролі бактеріальної транслокації при формуванні порушень гепатобіліарної системи у дітей з ЗЗК, що в значній мірі ускладнює їх ранню діагностику, вчасне ефективне лікування та попередження розвитку тяжких хронічних захворювань печінки. Саме цим

питанням присвячена кандидатська робота Ткалик Олени Миколаївни.

Дисертанткою вперше на основі комплексного обстеження дітей і підлітків з ЗЗК з'ясовані особливості функціонального стану гепатобіліарної системи залежно від активності і тривалості захворювання, локалізації ураження та варіанту терапії. Визначена патогенетична роль дисбалансу в мікріоїмі та ліпідному профілі у формуванні гепатобіліарних уражень при ЗЗК у дітей і підлітків. Розроблений алгоритм ранньої діагностики та моніторингу порушень гепатобіліарної системи у дітей з ЗЗК.

Вибір контингенту пацієнтів, методів їх дослідження визначають своєчасність і новизну теми роботи. Виходячи із сучасних поглядів на проблему ранньої діагностики та моніторингу уражень гепатобіліарної системи дітей різних вікових груп з ВК та ХК, дослідження автора, безперечно, має прикладний характер.

У роботі чітко сформульована мета та 8 задач дослідження. Послідовність викладення матеріалу витримана відповідно до них.

ОБҐРУНТОВАНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані в дисертації базуються на відповідному матеріалі дослідження. Проведено ретроспективний аналіз 60 карт стаціонарних хворих із запальними захворюваннями кишечника та обстежено 210 дітей у віці від 3 до 18 років, з них 60 пацієнтів з ХК, 130 з ВК та 20 практично здорових дітей.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором вперше встановлено, що у 72% хворих на ХК та у 63% дітей з ВК є порушення ліпідного обміну – в крові збільшення суми насичених та зниження рівню ненасичених жирних кислот. При ВК – в мембранах еритроцитів було підвищення рівню омега-6 поліненасичених жирних кислот.

Вперше встановлено зв'язок між наявністю цитолітичного синдрому зі зниженням рівню біфідо- і лактобактерій вмісту кишечника у дітей з ЗЗК.

Вперше уточнено залежність функціонального стану печінки при ЗЗК від поліморфізму генів трьох фаз детоксикації – виявлено, що наявність ТТ-генотипу гену MDR1 є несприятливим щодо розвитку порушень функцій печінки.

Вперше за даними еластографії зсувної хвилі виявлено підвищення жорсткості паренхіми печінки різного ступеню у 37% хворих на ХК та у 50% пацієнтів з ВК залежно від активності захворювання та рівню трансаміназ.

Дисертанткою вперше розроблений алгоритм ранньої діагностики та моніторингу порушень гепатобіліарної системи у дітей з ЗЗК.

АНАЛІЗ ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація оформлена згідно державних стандартів. Обсяг роботи – 153 сторінки, з яких 19 – займає перелік літературних джерел. Список літератури включає 170 літературних джерел. Дисертація ілюстрована 41 таблицею, 8 рисунками. Робота написана українською мовою, містить вступ, огляд літератури, розділ “Матеріали і методи”, 5 розділів власних досліджень, заключну частину, висновки і практичні рекомендації.

У вступі здобувач обґрунтовує актуальність проблеми, визначає мету, основні завдання, вказує наукову новизну та практичне значення роботи, а також зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, свій особистий внесок, апробацію результатів роботи, публікації.

В огляді літератури (19 сторінок) критично оцінений сучасний стан проблеми, наведені дані світової та вітчизняної літератури, що мають безпосереднє відношення до теми дослідження. Висвітлені питання, що стосуються позакишкових уражень при ЗЗК у дітей. Представлені сучасні дані щодо характеру уражень гепатобіліарної системи при ХК і ВК та їх патогенезу. Підбір літератури відповідає поставленим завданням, обґрунтовує необхідність

подальших досліджень.

В другому розділі визначено об'єм роботи, проведено розподіл хворих на групи. Використані дані ретроспективного аналізу історій хвороби 60 пацієнтів з ЗЗК. Клініко-анамнестичне дослідження та інформативні і сучасні лабораторні та інструментальні методи обстеження в комплексі допомогли автору вирішити поставлені завдання.

В третьому розділі пошукувач надає клініко-параклінічну характеристику функціонального стану печінки. Автор наводить ретроспективний клініко-статистичний аналіз медичної документації 60 дітей з запальними захворюваннями кишечника. Робота виконана на достатньому клінічному матеріалі. Під спостереженням знаходилось 190 дітей віком від 3 до 18 років з ЗЗК. Обстежено також 20 практично здорових дітей, які увійшли в контрольну групу.

В четвертому розділі дана характеристика ліпідного обміну та стану мікробіому у пацієнтів з ХК та ВК. Обговорюється можливий вплив порушень мікробіому на обмін ліпідів та стан печінки при розвитку запальних захворювань кишечника.

В п'ятому розділі представлені дані щодо поліморфізму генів детоксикації у дітей з ЗЗК та обговорюється їх вплив на функціональний стан гепатобіліарної системи. Надані дані по розповсюдженню поліморфних варіантів генів системи детоксикації у дітей з ХК та ВК, а також визначені особливості функціонального стану печінки залежно від поліморфізму генів.

В шостому розділі роботи вивчені ехоструктурні та функціональні особливості гепатобіліарної системи, щільність печінки у дітей з ХК та ВК. Надана характеристика щільності паренхіми печінки за даними еластографії зсувної хвилі у дітей з ЗЗК. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між показником жорсткості паренхіми печінки та активністю захворювання, рівнем фекального кальпротектину і тимолової проби у дітей з ХК. А у пацієнтів з ВК – Між показником жорсткості тканини печінки та рівнем АЛТ, ГТП і АСТ.

Сьомий розділ дисертації присвячений вивченню предикторів розвитку порушень гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК.

У восьмому розділі базуючись на даних попередніх розділів, здобувач проводить аналіз та узагальнення отриманих даних у обстежених пацієнтів.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основні результати дисертації доповідалися і обговорювалися на 7 конгресах, симпозиумах та науково-практичних конференціях педіатрів і дитячих гастроентерологів. За темою дисертації автором опубліковано 9 наукових робіт, з яких 6 статей у провідних фахових виданнях, 2 в матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

ЗНАЧУЩІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЛЯ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Представлена дисертаційна робота має наукове значення – автором показані дані щодо частоти виявлення порушень гепатобіліарної системи при ЗЗК у дітей різних вікових груп. Вивчені функціональні та ехоструктурні взаємозв'язки гепатобіліарних порушень з поліморфізмом генів трьох фаз системи детоксикації у дітей з ХК та ВК. Вперше комплексно вивчено роль порушень ліпідного статусу стану мікробіому кишечника та поліморфізму генів системи детоксикації при ЗЗК у дітей залежно від активності та тривалості захворювання, а також комплексу медикаментозної терапії.

Прикладне значення роботи полягає у впровадженні в практику охорони здоров'я генетичних та інструментальних критеріїв для прогнозу формування гепатобіліарних порушень у дітей з ЗЗК та розроблений алгоритм їх ранньої діагностики, пріоритетність якого підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель.

Вибраний напрямок досліджень виконаний в рамках НДР ДУ “ІПАГ НАМН України” “Вивчити особливості перебігу виразкового коліту у дітей та встановити предиктори прогресування хвороби” (№ держреєстрації 01.15.U003300).

Матеріали дисертації можуть бути рекомендовані для впровадження в практику роботи обласних та міських дитячих лікарень, а також дитячих гастроентерологічних відділень.

ЗАУВАЖЕННЯ ТА ПОБАЖАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

При знайомстві з роботою виник ряд зауважень та побажань. Хотілось би підкреслити, що вони не є принциповими і мають тільки рекомендуєчий характер.

В дисертації є стилістичні неточності, зустрічаються орфографічні помилки, описки, не зовсім вдалі вислови, що потребує певної редакторської правки. В авторефераті є так звані “русизми”. В окремих таблицях не вказана примітка та загальна кількість обстежених дітей в групах, що затрудняє інтерпретацію табличного матеріалу.

У плані дискусії виникли певні питання до дисертанта:

1. Чи існує, з Вашої точки зору, залежність між тривалістю запальних захворювань кишечника та розвитком хронічного ураження печінки у цих хворих?
2. Який, з Вашої точки зору, зв'язок між ТТ-генотипом гену MDR1 та частотою порушень функціонального стану печінки у дітей з хворобою Крона та виразковим колітом?
3. Чи є у Вас анамнестичні дані щодо особливостей перинатального періоду (ГІУ ЦНС, недоношеність), виду вигодовування на першому році життя, інфікування мікроорганізмами, тропними до слизової оболонки ТШ (віруси герпесу, гриби роду *Candida*, хламідії тощо) у дітей із ЗЗК?

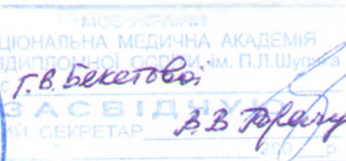
4. Чи можна використовувати метод еластографії для скринінгової діагностики уражень гепатобіліарної системи у дітей з ЗЗК?

Разом з тим, вищевказане не знижує загального позитивного враження від дисертаційної роботи, наукове і практичне значення якої цілком очевидне.

ВИСНОВОК

Дисертація Ткалик Олени Миколаївни “Особливості порушень функціонального стану гепатобіліарної системи та прогнозування їх розвитку у дітей з запальними захворюваннями кишечника” є самостійним завершеним дослідженням, яке за актуальністю обраної теми, методичним рівнем, науковою новизною, практичною цінністю, науково обґрунтованими даними, що в сукупності розв’язують і дають нове вирішення актуальної задачі педіатрії та дитячої гастроентерології по визначенню аспектів патогенезу і розробці алгоритму ранньої діагностики функціональних порушень гепатобіліарної системи у дітей з запальними захворюваннями кишечника і відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" (Постанова Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10.- “Педіатрія”.

Завідувач кафедру дитячих і підліткових захворювань
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор



Бекетова Г.В.

Відгук надійшов у спеціалізовану вчену раду Д 26.553.01
"11" __ грудня __ 2017 р.
Вчений секретар

Квашніна Л.В.