

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертацію Букулової Нани Юріївни
“Удосконалення комплексної діагностики та прогнозування ризику
виникнення і клінічного перебігу виразкового коліту у дітей”,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.10 – “Педіатрія” до спеціалізованої вченої ради
Д 26.553.01 при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені
академіка О.М. Лук'янової НАМН України”

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Проблема прогнозування ризику виникнення, ефективного лікування та профілактики виразкового коліту (ВК) у дітей в останні десятиріччя набула актуальності в усьому світі. Це обумовлено тяжким прогресуючим перебігом захворювання, розвитком загрозливих для життя пацієнтів ускладнень, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії, високим ризиком розвитку колоректального раку, раннім формуванням інвалідності та значним порушенням якості життя хворих.

На сьогодні з'ясовано, що ВК є мультифакторіальною патологією з невиясненою етіологією. Результати чисельних сучасних клініко–експериментальних досліджень суттєво розширили існуючі уявлення щодо патогенезу захворювання, однак, це, перш за все, стосується дорослих, в той час, як у дітей залишаються мало недостатньо вивченими питання особливостей його клінічного перебігу з урахуванням сімейної схильності до патології органів травлення, віку, статі хворих, локалізації запального процесу та його ускладнень у дітей. Недостатньо вивченою є роль функціональних і структурних порушень слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар'єру при ВК. Відсутні дослідження у дітей щодо ролі порушень епітеліально–стромальних співвідношень, щільності зовнішнього і внутрішнього шарів слизу, дисбалансу регуляторного впливу трефойлових пептидів на протективні властивості муцинів. Не розроблені сучасні критерії прогнозування перебігу ВК у дітей, не з'ясована частота та клінічні особливості фенотипів хвороби, закономірності її патоморфозу,

ролі структурної перебудови слизової оболонки та епітеліального бар'єру кишечника, що сприяло би покращенню якості життя хворих.

Саме цим питанням присвячена кандидатська робота Букулової Н.Ю.

Дисертанткою вивчені фактори ризику, з'ясована частота клінічних форм захворювання та їх особливості, проведений порівняльний аналіз клініко–лабораторних та ендоскопічних критеріїв його різних форм в періоді загострення, визначені диференціально–діагностичні критерії клінічних форм ВК та предиктори активності запалення. Автором оцінені патоморфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у дітей з різними клінічними формами ВК при його загостренні, вивчений стан епітеліального бар'єру товстої кишки за показниками синтезу слизу і його біохімічних властивостей, експресії секреторних (MUC2), мембрано–асоційованих (MUC4) муцинів та трефойлового фактору (TFF3) у дітей з різними формами захворювання. На основі отриманих даних розроблені алгоритми прогнозування ризику виникнення та клінічного перебігу ВК у дітей.

Вибір контингенту пацієнтів, методів їх дослідження визначають своєчасність теми роботи. Виходячи із сучасних поглядів на проблему прогнозування виникнення та прогресування ВК у дітей дослідження автора, безперечно, має прикладний характер. Пріоритетність досліджень підтверджена патентом України на корисну модель.

Мета і задачі у роботі сформульовані чітко. Послідовність викладення матеріалу витримана відповідно до них.

ЗВ'ЯЗОК ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ З ДЕРЖАВНИМИ ЧИ ГАЛУЗЕВИМИ НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ

Дисертаційна робота виконана згідно з планом ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом НДР «Вивчити особливості перебігу виразкового коліту у дітей та встановити

предиктори прогресування хвороби» (№ державної реєстрації 01.15U003300).
Здобувач є співвиконавцем даної НДР.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ Й ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Автором отримано нові дані щодо сучасного клінічного перебігу ВК у дітей, доведена роль обтяженої родинної спадковості по запальних і онкологічних захворюваннях кишечника, раннього початку хвороби (4–6 років), повільного розвитку її клінічних проявів, переважання тотальних форм ураження кишечника, наявності різної активності запалення в межах однієї і тієї ж клінічної форми, відсутності кореляції між клінічними та гістологічними маркерами.

Вперше надана клініко–параклінічна характеристика основних за локалізацією форм ВК (тотальна, сегментарна, дистальна) з урахуванням активності запалення, структурних змін СО товстої кишки та епітеліального бар'єру; визначені їх диференціально–діагностичні критерії.

Вперше доведена роль структурних порушень СО товстої кишки – епітеліального шару та стромы в патогенезі загострення ВК, їх взаємозв'язок із ступенем активності запально–деструктивного процесу і клінічними проявами.

Вперше у дітей з різними за клінічними формами ВК в періоді загострення встановлено зменшення синтезу та щільності слизу, зниження експресії муцинів (MUC2 і MUC4), недостатність компенсаторного збільшення експресії трефолінового фактору (TFF3), що сприяє проникності епітеліального бар'єру, втраті толерантності СО товстої кишки до різноманітних антигенів, підтримці запалення.

Вперше в педіатричній практиці з урахуванням етапності надання медичної допомоги дітям з ВК розроблено алгоритм індивідуального прогнозування ризику виникнення захворювання, створено математичну модель прогнозу його хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що результати досліджень розширюють і поглиблюють уявлення про роль зменшення синтезу та щільності слизу, зниження експресії муцинів (MUC2 і MUC4), недостатності компенсаторного збільшення експресії трефойлового фактору (TFF3) в посиленні проникності епітеліального бар'єру, втраті толерантності СО товстої кишки до різноманітних антигенів, підтримці запального процесу при ВК у дітей.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи із сучасних поглядів на проблему формування та прогресування ВК у дітей, наукове дослідження має прикладне значення.

Автором в практику охорони здоров'я впроваджено критерії формування груп ризику виникнення ВК серед дітей з гастроентерологічною патологією.

Дисертанткою створені диференціально–діагностичні критерії, засновані на достовірності розбіжностей клінічних, лабораторних, ендоскопічних та гістологічних ознак.

Розроблено математичну модель прогнозування хронічного безперервно–рецидивуючого перебігу ВК у дітей, що сприятиме підвищенню ефективності лікування, попередженню формуванню важких його ускладнень, підвищенню якості життя хворих.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ Й ДОСТОВІРНOSTІ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані в дисертації базуються на достатньому матеріалі дослідження. Для визначення поставлених завдань був проведений клініко–статистичний аналіз 116 історій хвороб дітей з ВК віком 4–18 років в періоді загострення хвороби, які находились на обстеженні і лікування у відділенні проблем захворювання органів травлення у дітей, та 52 історії хвороб в катамнезі. Для порівняння частоти зустрічаємості

факторів ризику виникнення ВК проанкетовано 30 матерів здорових дітей (група порівняння).

Використовуючи сучасні методи статистичного аналізу і ретельно відібраний практичний матеріал, отримано високий ступінь достовірності результатів. Висновки і практичні рекомендації науково обгрунтовані і впливають з власних досліджень.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ І АВТОРЕФЕРАТІ

За темою дисертації опубліковано 11 друкованих наукових працях, з них 7 – в журналах, що включено ДАК України до складу спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук, 2 – в зарубіжних виданнях; 2 тези – у збірниках матеріалів наукових конференцій; отримано патент України на корисну модель.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ Й АВТОРЕФЕРАТУ ЩОДО ЇХ ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ

Дисертація оформлена згідно державних стандартів і викладена на 178 сторінках тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, який включає 240 посилань і займає 26 сторінок. Робота ілюстрована 41 таблицею, 43 рисунками, що займають 32 сторінки. Додатки займають 3 сторінки

У вступі здобувач обгрунтовує актуальність проблеми, визначає мету, основні завдання, критерії включення та виключення із дослідження, вказує наукову новизну та практичне значення роботи, дані щодо особистого внеску, апробації результатів роботи та публікацій.

Мета і задачі у роботі сформульовані чітко. Послідовність викладення

матеріалу витримана відповідно до них.

В огляді літератури критично оцінений сучасний стан проблеми, наведені дані світової та вітчизняної літератури, що мають безпосереднє відношення до теми дослідження. Підбір літератури відповідає поставленим завданням, та обґрунтовує необхідність подальших досліджень.

В другому розділі визначено об'єм роботи. проведений клініко–статистичний аналіз 116 карт стаціонарного хворого дітей з ВК віком 4–18 років в періоді загострення хвороби, які находились на обстеженні і лікування у відділенні проблем захворювання органів травлення у дітей, та 52 карт стаціонарного хворого в катамнезі.

В дисертаційній роботі використані сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження, які достатньо інформативні і в комплексі допомогли автору вирішити поставлені завдання. Приведені матеріали свідчать про високий методичний рівень дисертаційної роботи. Достовірність отриманих результатів підтверджена сучасними методами варіаційної статистики.

Третій розділ наукового дослідження присвячений клініко-параклінічній характеристиці обстежених пацієнтів з різними клінічними формами ВК.

В четвертому розділі надана характеристика особливостей структурно-функціонального стану слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар'єру при різних формах ВК у обстежених пацієнтів.

П'ятий розділ присвячений розробці алгоритму прогнозування ризику розвитку та перебігу клінічних форм захворювання у дітей.

В заключному розділі представлено обговорення та узагальнення отриманих результатів наукового дослідження. Робота виконана на значному клінічному матеріалі, що цілком достатньо для визнання вірогідності отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації відповідають основним положенням дисертації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертації можуть бути рекомендованими для впровадження в роботу педіатричних і дитячих гастроентерологічних відділень стаціонарів, дитячих поліклінік, дитячих санаторно-курортних лікувальних закладів гастроентерологічного профілю.

ЗНАЧУЩІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЛЯ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ

І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Представлена дисертаційна робота має як теоретичне, так і наукове та прикладне значення, що дозволяє рекомендувати отримані результати для використання не тільки в закладах практичної охорони здоров'я, але й в учбовому процесі на кафедрах педіатрії вищих учбових закладів додипломної та післядипломної освіти МОЗ України.

ЗАУВАЖЕННЯ ТА ПОБАЖАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

При знайомстві з матеріалами дисертаційної роботи та авторефератом виник ряд зауважень і питань, що не є принциповими і мають тільки рекомендуєчий характер.

В рукописі дисертації не зовсім повний перелік використаних скорочень, є стилістичні неточності, зустрічаються орфографічні помилки, описки, т.з. “русизми”, не зовсім вдалі вислови, що потребують певної редакторської правки. Автор в тексті дисертаційної роботи деколи вживає розмовний термін “історія хвороби” замість офіційно прийнятого “карта стаціонарного хворого”. В окремих таблицях не вказана загальна кількість обстежених дітей в групах та відсутні значення “р”, що в певній мірі, затрудняє інтерпретацію табличного матеріалу.

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

Запитання до дисертанта в плані дискусії:

1. Чому, з Вашої точки зору, найбільш вразливою групою ризику щодо розвитку ВК є діти 4–6 років?
2. Яка, з Вашої точки зору, роль порушень у мікробіомі кишечника в патогенезі формування ВК у дітей?
3. Які практичні інструменти може використати лікар першого контакту для ранньої діагностики ВК у дітей з гастроентерологічними захворюваннями?

ВИСНОВОК.

1. Дисертація Букулової Нани Юріївни “Удосконалення комплексної діагностики та прогнозування ризику виникнення і клінічного перебігу виразкового коліту у дітей” є самостійним завершеним дослідженням, в якому є нові науково обґрунтовані дані, що в сукупності розв’язують і дають нове вирішення актуальної задачі педіатрії щодо удосконалення діагностичних та диференційно-діагностичних заходів, прогнозування ризику виникнення та клінічного перебігу виразкового коліту у дітей і відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” (затверджено Постановою 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
Національного університету охорони
Здоров’я України імені П.Л. Шупика,
заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор

Відгук надійшов у спеціалізовану раду Д 26
" 10 " 09 2021 р.

Вчений секретар



Бекетова Г.В.
МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Відділ
Г. Бекетова
ЗАСВІДОУЄ
Вчений секретар
10.09.2021

Квашніна Л.В.