

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію Букулової Нани Юріївни
«УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА
ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ І КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ У ДІТЕЙ»,
поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ “Інститут
педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН
України” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Актуальність теми та напрямок дисертаційної роботи Букулової Нани Юріївни не викликає сумніву – все більшої актуальності в сучасній педіатрії набуває проблема захворювань із боку шлунково-кишкового тракту, визначення причин їх виникнення та розробка лікувально-реабілітаційних заходів дітей різних вікових груп. В останні роки у всьому світі, перш за все у розвинених країнах, спостерігається зростання зацікавленості до проблем саме дитячої гастроентерології, особливо таких, які мають наявність тяжких, загрозливих для життя хворої дитини ускладнень, високий ризик розвитку онкопатології в майбутньому, ранньої інвалідності та низьку соціальну адаптацію хворих в подальші роки життя. Саме таким захворюванням є виразковий коліт – хронічне захворювання слизової оболонки товстої кишки нез’ясованої етіології, що викликає безперервний запальний процес у слизовій оболонці дистальних відділів кишечника та характеризується рецидивуючим, ремітуючим перебігом. При цьому поширеність ВК неухильно зростає і становить на сьогоднішній день від 40 до 150 випадків на 100.000 дитячого населення. Тенденція до збільшення захворюваності на виразковий коліт серед дітей і підлітків, прогресуючий перебіг із частими рецидивами та небезпечними для життя ускладненнями, значна інвалідизація та смертність обумовлюють чимале медико-соціально-економічне значення цієї проблеми, яка вимагає компетенції як, терапевтів і хірургів, так і

педіатрів.

Особливо це стосується педіатрів, тому що розвиток патології тоді, коли іде диференціація побудови внутрішніх органів, формуються поведінкові й інтелектуальні та психологічні особливості дитини, відбувається значна перебудова ендокринної системи організму зростає вірогідність втягування в патогенний процес багатьох систем і органів хворої дитини, що суттєво обтяжує перебіг самого ВК і має негативний вплив на ефективність його лікування. Враховуючи, що факторами ризику агресивного перебігу ВК є дитячий і підлітковий вік на момент початку захворювання, що саме для дитячого віку підвищується ймовірність прогресування ураження від дистального (проктиту) до тотального, а також формування первинного склерозуючого холангіту, удосконалення сучасних протоколів діагностики та лікування ВК в дитячому віці є своєчасним та вкрай необхідним.

Між тим, нажаль, в дитячій гастроентерологічній практиці успіхів у вивченні виразкового коліту і удосконаленні діагностичних методик явно менше, ніж в терапевтичній практиці – здатність прогнозування перебігу ВК у дітей на момент діагностики або на ранніх стадіях захворювання залишається обмеженою, хоча надійні прогнози перебігу хвороби дали б змогу робити більш персоніфікованим і більш ефективним підхід до формування груп ризику виникнення ВК, особливо тяжких його форм. Таким чином, удосконалення діагностичних та прогностичних заходів у дітей з виразковим колітом буде сприяти підвищенню ефективності лікування, зменшуванню кількості небажаних явищ під час терапії, мінімізації ускладнень, які загрожують життю хворої дитини.

Тому наукова тема кандидатської дисертації «Удосконалення комплексної діагностики та прогнозування ризику виникнення і клінічного перебігу виразкового коліту у дітей» уявляється як важливий напрямок не тільки в теоретичній науці, але й в практичній медицині.

Сучасні дані, в тому числі і наведені в дисертаційній роботі літературні джерела, вказують на ряд невирішених питань ВК, а саме – частоти та клінічних особливостей фенотипів хвороби, закономірностей її патоморфозу, значимості таких патогенетичних факторів, як структурна перебудова слизової оболонки та епітеліального бар'єру кишківника, можливості прогнозування перебігу захворювання, вирішення яких сприяло би покращенню якості життя дітей хворих на ВК.

Все вищенаведене визначило напрямок, мету і завдання роботи.

Метою роботи є удосконалення діагностичних та прогностичних заходів у дітей з виразковим колітом на підставі уточнення факторів ризику, визначення клінічних форм захворювання та їх клініко-параклінічних особливостей, структурних змін слизової оболонки товстої кишки та стану її епітеліального бар'єру, предикторів ризику виникнення та перебігу хвороби.

Виходячи із мети, автором були поставлені завдання щодо проведення клініко-статистичного аналізу історій хвороб дітей з виразковим колітом в періоді загострення хвороби, визначення факторів ризику, частоти клінічних форм захворювання та їх особливостей; проведення порівняльного аналізу клініко-лабораторних та ендоскопічних критеріїв різних форм виразкового коліту в періоді загострення, визначення диференціально-діагностичних критеріїв клінічних форм ВК та предикторів активності запального процесу; оцінці патоморфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у дітей з різними клінічними формами в періоді загострення хвороби; вивчення стану епітеліального бар'єру товстої кишки в періоді загострення виразкового коліту за показниками синтезу слизу і його біохімічних властивостей, експресії секреторних (MUC2), мембрано-асоційованих (MUC4) муцинів та треоїлового фактору (TFF3) у дітей з різними формами захворювання; а також розробці алгоритмів прогнозування ризику виникнення та клінічного перебігу ВК у дітей.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. 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.

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, було отримано нові дані щодо сучасного клінічного перебігу ВК в дитячому віці, а саме показано, що для дітей з ВК характерними особливостями є зростання частоти обтяженої родинної спадковості по запальним і онкологічним захворюванням кишечника, надзвичайно ранній початок хвороби (4-6 років), повільний розвиток основних клінічних симптомів захворювання, переважання тотальних форм ураження кишечника, наявність різної активності запального процесу в межах однієї і тієї ж клінічної форми, відсутність кореляції між клінічними та гістологічними маркерами хвороби. Вперше була надана клініко–параклінічна характеристика основних за локалізацією форм ВК (тотальна, сегментарна, дистальна) з урахуванням активності запального процесу, структурних змін СО товстої кишки та епітеліального бар'єру; визначені їх диференціально–діагностичні критерії.

На підставі проведеного клініко-лабораторного обстеження, вперше доведена роль структурних порушень СО товстої кишки – епітеліального пласту та стромі в патогенезі загострення всіх клінічних форм ВК, їх взаємозв'язок із ступенем активності запально-деструктивного процесу і клінічними проявами захворювання.

Вперше у дітей з різними за клінічними формами ВК в періоді загострення встановлено зменшення синтезу та щільності слизу, зниження експресії муцинів – основного компоненту слизу секреторного (MUC2), мембрано-асоційованого (MUC4), недостатність компенсаторного збільшення експресії трефойлового фактору (TFF3), що сприяє проникності епітеліального бар'єру, втраті толерантності СО товстої кишки до різноманітних антигенів, підтримці запального процесу.

Отримані нові дані дозволили вперше у педіатричній практиці з урахуванням етапності надання медичної допомоги дітям з ВК розробити алгоритм індивідуального прогнозування ризику виникнення ВК, створити математичну модель прогнозу хронічного безперервно-рецидивуючого перебігу виразкового коліту.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів полягає перш за все у розробці математичної моделі прогнозування хронічного безперервно-рецидивуючого перебігу ВК у дітей, що сприятиме підвищенню ефективності лікування, попередженню формуванню важких його ускладнень, підвищенню якості життя хворих.

Також для практичної ланки охорони здоров'я було запропоновано критерії формування груп ризику виникнення ВК серед дітей з гастроентерологічною патологією.

Запропоновані для використання диференціально-діагностичні критерії, засновані на достовірності розбіжностей клінічних, лабораторних, ендоскопічних та гістологічних ознак, дозволяють підвищити ефективність діагностики клінічних форм ВК в дитячому віці.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику роботи установ: «Київська міська дитяча клінічна лікарня №2», КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» (м. Харків), КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди» (м. Суми), кафедри гастроентерології ФРМ ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (м. Запоріжжя), кафедри підліткової медицини ХМАПО (м. Харків).

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

Дисертація Букулової Нани Юріївни 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:

Клініко-анамнестичних, лабораторних та ендоскопічних та методів статистичного аналізу. 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 українською мовою на 178 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 240 посилань і займає 26 сторінок. Робота ілюстрована 41 таблицею, 43 рисунками, що займають 32 сторінки. Додатки займають 3 сторінки.

Дисертація побудована за рекомендованою схемою, та починається з вступу.

У вступній частині представлено обґрунтування вибору теми дослідження та 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 плановими науково-дослідними роботами ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та з НДР «Вивчити особливості перебігу виразкового коліту у дітей та встановити предиктори прогресування хвороби» (№ державної реєстрації 01.15U003300).

У розділі 1. Огляд літератури (с. 26-57) складається з чотирьох частин, які докладно розкривають сучасні уявлення про патогенез і механізми розвитку

ВК та клінічні прояви виразкового коліту в дитячому віці. Наведені дані щодо сучасних поглядів що до морфологічних особливостей слизової оболонки та її епітеліального бар'єру при ВК у дітей. Висвітлено новітні сучасні уявлення щодо можливостей прогнозування перебігу ВК в дитячому віці. Окрема увага приділяється аналізу основних прогностичних критеріїв, наведених в літературі, які визначають клінічний перебіг ВК. Підкреслюється, що в літературних джерелах поки що не існує єдиної точки зору на більшість з вивчених прогностичних факторів; їх число обмежується головним чином рядом ізольованих клінічних, морфологічних і лабораторних показників. Крім того, відзначається відсутність клініко-параклінічної характеристики основних фенотипів захворювання з урахуванням притаманних їм змін в різні фази хвороби, а також відсутність даних щодо оцінки структурного стану слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар'єру, особливо в періоді загострення ВК, які є важливими не лише з точки зору пояснення різноманітності клінічної картини захворювання, а й вибіру індивідуалізованого лікування та прогнозу перебігу ВК у хворої дитини. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» (с. 57-66) описані дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими авторка користувалася для вивчення клінічного перебігу виразкового коліту у дітей, надана загальна характеристика пацієнтів з груп дослідження. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загально-клінічних до інструментальних. Для вирішення поставлених завдань було розроблено дизайн наукового дослідження, який складався з проведення клініко-статистичного аналізу 116 історій хвороб дітей з виразковим колітом віком 4-18 років у періоді загострення хвороби, також для порівняння частоти зустрічаємості факторів ризику виникнення ВК було проанкетовано 30 матерів здорових дітей (група порівняння). Дизайн дослідження включав 5 етапів: на першому етапі проводився літературно-патентний пошук, на підставі якого визначені

актуальність проблеми ВК в дитячому віці, перспективні напрямки патогенезу хвороби, можливості прогнозування її перебігу. На другому етапі дослідження був проведений аналіз клініко-анамнестичних, лабораторних та ендоскопічних даних дітей з різними клінічними формами ВК. На третьому етапі проводився поглиблений аналіз змін структури слизової оболонки товстої кишки та її епітеліального бар'єру. На четвертому етапі проведено статистичний аналіз визначення предикторів, прогнозування ризику виникнення ВК і його перебігу. На п'ятому етапі проведено аналіз виконаних досліджень згідно мети та завдань дисертаційної роботи.

Верифікація діагнозу та лікування дітей з ВК проводилась відповідно протоколу «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із виразковим колітом» (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р.), а також Consensus guideline ECCO/ ESPGHAN (2018) [104, 106]. Діагноз ВК встановлювався на основі аналізу результатів комплексного клінічного, лабораторно-інструментального обстеження хворих та морфологічного дослідження біоптатів товстої кишки і включав загальноклінічне та біохімічне дослідження крові, сечі, визначення серологічних (pANCA, ASCA) та фекальних (концентрація фекального кальпротектину) маркерів ЗЗК, стан мікробіоценозу кишечника, посіви калу на умовно-патогенну флору з визначенням чутливості до антибіотиків, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), фіброгастродуоденоскопію (ФГДС), колоноскопію з біопсією.

Також у цьому розділі наводяться дані стосовно етичності досліджень, які проводились відповідно з положеннями Належної клінічної практики GCP (good clinical practice) ICH (International Conference on Harmonisation) і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціацією прав людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (1997 р.) і діючих законів України – Конституції України (ст.3.21,24,28,32), Основи законодавства України про охорони здоров'я (ст.43.1, 44.1), Закон України «Про лікарські засоби» (ст. 7,8). Для прогнозування перебігу ВК проведено аналіз результатів катамнезу 52 дітей, розподілених на 2 групи: група I –24 (46 %) дитини, у яких

протягом 6 місяців діагностовано клінічну ремісію, група II – 28 (54 %) хворих – не досягнуто клінічної ремісії, що свідчило про хронічний безперервно-рецидивувачий перебіг ВК. Діти обох груп отримували лікування відповідно протоколу «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із виразковим колітом» (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р.), а також Consensus guideline ECCO/ ESPGHAN (2018).

У розділі 3 «КЛІНІКО–ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ В ДІТЕЙ У ПЕРІОДІ ЗАГОСТРЕННЯ» (с. 67-127) автор аналізує особливості анамнестичної, клінічної картини та досліджує ендоскопічні характеристики у дітей з виразковим колітом із різною локалізацією патологічного процесу. Проводиться порівняльна анамнестична та клінічна характеристика дітей з виразковим колітом: на основі результатів клініко-статистичного аналізу 116 історій хвороб дітей з ВК віком 4-18 років, пацієнти в залежності від локалізації запального процесу розподіляються на 3 групи: 1–а група (71 дитина) з тотальною, 2–а група (30 дітей) – із сегментарною, 3–я група (15 пацієнтів) – з дистальною формою ВК (проктосигмоїдитом). Авторка робить висновок, що активні процеси більшою мірою властиві дітям з тотальною (68%) та сегментарною формами (43%), мінімальні – хворим з дистальною формою (54%), що вказує на неоднорідність кожної клінічної форми за ступенем активності запального процесу, що дозволило в подальшому проводити аналіз з урахуванням не лише локалізації, а й активності запального процесу. Також у цьому розділі були виявлені тригерні фактори та фактори ризику розвитку ВК та був проведений порівняльний аналіз частоти зустрічаємості факторів обтяженої спадковості у дітей з ВК та у здорових дітей та аналіз акушерського анамнезу матерів обстежених дітей. Цікаво, що проведений аналіз обстеження продемонстрував відсутність суттєвої залежності активності запального процесу від тривалості грудного вигодовування (62% дітей отримували грудне вигодовування до 6 місяців і більше).

У третьому розділі також продемонстровано розбіжності в показниках

частоти зустрічаємості клінічних синдромів при різних формах ВК, описано супутню патологію органів травлення, проаналізовані зміни в лабораторних показниках у дітей з ВК. Викликає деякі сумніви зроблені висновки про залежність дисбіотичних змін від форми захворювання, тому що аналіз, зроблений на основі бактеріологічного дослідження фекалій, не є надто достовірним, і тільки нові підходи у діагностиці мікробіому (а саме методи метагеноміки, які дають можливість окреслити, скільки унікальних послідовностей ДНК присутні у конкретної людини, які групи бактерій переважають, а які відсутні), дозволяють визначити і застосувати унікальні праймери, типові для даного індивідууму, та визначати основні діагностично значимі продукти метаболізму мікроорганізмів. Але враховуючи переважно катамнестичний та ретроспективний описовий характер дослідження, використана методика та її трактовка видаються цілком зрозумілими і припустимими.

Завдяки даним, отриманим в результаті зібраних клініко–параклінічних досліджень, авторкою було розроблено і запропоновано для впровадження в практику диференціально–діагностичні критерії клінічних форм ВК у дітей в періоді загострення хвороби, теж представлені у третьому розділі.

У розділі 4 «СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЇЇ ЕПТЕЛІАЛЬНОГО БАР'ЕРУ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ВК У ДІТЕЙ У ПЕРІОДІ ЗАГОСТРЕННЯ» (с. 127-151), надається порівняльна характеристика структури слизової оболонки товстої кишки при різних клінічних формах виразкового коліту у дітей. Для визначення морфологічних особливостей слизової оболонки товстої кишки гістологічно було досліджено 445 біопатів з різних рівней товстої кишки, отримані при ендоскопічному дослідженні 116 дітей з наявністю виразкового коліту при загостренні хвороби. Ретельно описуються особливості ендоскопічної картини, наводяться мікрофотографії, що демонструють різні форми виразкового коліту та побічні ознаки ерозій та виразок. Проведений аналіз взаємозв'язку між анамнестичними факторами ризику виразкового коліту в дітей та наявністю

морфологічних ознак слизової оболонки товстої кишки в період загострення хвороби, також встановлені кореляційні залежності між лабораторними предикторами запального процесу в товстій кишці та наявністю змін слизової оболонки. Досліджено стан епітеліального бар'єру слизової оболонки товстої кишки при різних формах виразкового коліту у дітей

Зроблено висновок, що період загострення ВК характеризується порушенням епітеліального бар'єру СО товстої кишки внаслідок зниження синтезу слизу й змін його біохімічних властивостей, низькою експресією секреторного (MUC2) та мембрано-асоційованого (MUC4) муцинів, втратою регулюючого впливу тріфолілового пептиду на регенерацію та захист слизової оболонки кишечника, що свідчить про вагому ролі порушень епітеліального бар'єру СО товстої кишки, та суттєво доповнює існуючі уявлення про патогенез ВК у дитячому віці.

У розділі 5 «АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ КЛІНІЧНИХ ФОРМ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ У ДІТЕЙ» (с. 151-187) Йдеться про прогностичну значущість анамнестичних, клінічних, інструментальних, лабораторних чинників у ризику виникнення виразкового коліту в дітей та прогнозування ризику виникнення виразкового коліту у дітей на етапі амбулаторного та стаціонарного спостереження. Розроблено алгоритм прогнозування виразкового коліту, що дає змогу сімейним лікарям, педіатрам, гастроентерологам вирішувати питання тактики обстеження та лікування, формувати групи ризику виникнення ВК, проводити профілактичні заходи як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах.

Ґрунтовно, на основі проведеного аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних, ендоскопічних, морфологічних, гістохімічних та імуногістохімічних критеріїв у дітей з ВК встановлено предиктори безперервно-рецидивуючого його перебігу в стадії загострення. Принцип дії моделі прогнозування перебігу ВК у дітей проілюстровано прикладами з історій хвороб.

Всі отримані результати ретельно обговорюються в заключному **6 розділі**

дисертації «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ» (с.187-204).

Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За результатами досліджень 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 на корисну модель.

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 технічних помилок (повтор абзацу на стор. 59; абзац зі сторінці 29 повторюється на стор. 37), відсутність пробілів (стор. 58), які не впливають на цінність та актуальність роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому. Принципових зауважень немає.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Згідно зі зробленим Вами оглядом літератури, ВК частіше маніфестує у дітей в віці від 10 до 17 років, а пік захворюваності припадає на підлітковий вік. Між тим згідно з вашими дослідженнями дебют ВК частіше зустрічався у дошкільнят – практично у кожної другої дитини 55 (47%) порівняно з дітьми шкільного 32 (28%) та підліткового віку 29 (25%). Як Ви можете пояснити таку розбіжність та чим, на Вашу думку, вона обумовлена?

2. Згідно з проведеними Вами дослідженнями в структурі факторів преморбідного фону у дітей з ВК непереносимість молочних продуктів було діагностовано у 44% дітей з виразковим колітом (проти 13% в групі контролю). За допомогою якого обстеження було верифіковано лактазну недостатність? Який тут, на Вашу думку, можливий взаємозв'язок?

3. Як Ви можете обґрунтувати відсутність достовірних розбіжностей в ступені підвищення показника ШОЕ між групами обстежених з різними формами ВК (згідно з даними літератури у хворих з високоактивними формами із тотальним ураженням товстої кишки в стадії загострення цей показник звичайно значно підвищується)?

Висока актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень дисертаційної роботи Букулової Нани Юріївни «Удосконалення комплексної діагностики та прогнозування ризику виникнення і клінічного перебігу виразкового коліту у дітей» відповідають вимогам пункту 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року, №567 та паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія ДАК України щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

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

О. Ю. Белоусова

