

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук О. М. Охотнікової на дисертаційну роботу **Чернишової Ольги Євгенівни «Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій»**, подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д.26.553.01 при ДУ «ІПАГ НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – **педіатрія**

Актуальність обраної теми дисертації. Бронхіальна астма є найчастішою хронічною хворобою органів дихання у дітей, яка у 80 % випадків дебютує саме у дитинстві, і стає проблемою всього життя людини. Останнім часом спостерігається зростання її поширеності і помолодшання, високий рівень пізнього виявлення і пов'язана з цим невпинна прогресія хвороби та інвалідизація дітей, що є світовим трендом. Загальновідомо, що одним з головних чинників хронізації запального процесу у дихальних шляхах і формування кінцевого несприятливого його етапу – ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі є неліквідований і не пригнічений контрольованою терапією контакт із значущими тригерами, а тому їх постійна дія, в тому числі персистенція інфекційного запалення у респіраторному тракті дитини призводить до швидкої і значної структурно-функціональної перебудови дихальних шляхів та інвалідизації хворого. Тому одним із злободенних питань, що привертають увагу науковців і клініцистів різного фаху, є пошук діагностично і прогностично значущих неінвазивних інформативних маркерів ремоделювання дихальних шляхів, а також методів впливу на прогресію запального процесу з метою попередження розвитку ремоделінгу бронхів за рахунок розробки індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів. З цих позицій дисертаційна робота Чернишової О.Є. є, безперечно, актуальною, а вибір теми дослідження є цілком логічним і повністю обґрунтованим.

Метою роботи авторка обрала оптимізацію способів і методів діагностики, терапії і вторинної профілактики бронхіальної астми та її ускладнень у дітей на тлі персистенції деяких внутрішньоклітинних збудників – герпес-вірусної (цитомегаловірусів, вірусу Епштейн-Барр, герпес-вірусів I і II типів) та «атипової»

(*Chlamydophila* і *Mycoplasma pneumoniae*) природи шляхом вивчення особливостей перебігу хвороби з урахуванням клініко-функціональних (з визначенням маркерів ремоделювання дихальних шляхів) та імунних (з аналізом цитокінового профілю) та імунохімічних показників і за допомогою створення концептуальної моделі системи лікувально-реабілітаційних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація О.Є. Чернишової є фрагментами трьох НДР кафедри пропедевтики педіатрії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького за темами: «Роль герпесвірусної інфекції в патології дитячого віку. Методи діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0105U009096, шифр програми МК 06.05.04), «Роль персистуючої внутрішньоклітинної інфекції в розвитку бронхообструктивного синдрому у дітей. Розробка методів лікування та реабілітації» (№ держреєстрації 0105U008703, шифр програми МК 06.05.06), комплексної НДР «Вивчити вплив генетичних, екологічних, інфекційних факторів, нейроімунного та метаболічного дисбалансу щодо порушень репродуктивного здоров'я, розвитку плода та формування захворювань у дітей різного віку і розробити сучасні підходи щодо їх профілактики та лікування» (№ держреєстрації 0110U007773, шифр програми МК 11.06.02.).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше доведено високу інфікованість і персистенцію внутрішньоклітинних збудників групи герпес-вірусів – цитомегаловірусу, Епштейн-Барр-вірусу, герпес-вірусів I-II типів та пневмотропних патогенів - хламідофіли і мікоплазми у дітей з бронхіальною астмою, яка складає 78,05%, серед яких найчастіше персистенція зумовлена *Chlamydophila pneumoniae* (66,8%), цитомегаловірусом (48,4%), вірусами простого герпесу (31,3%), Епштейн-Барр-вірусом (25,8%), рідше - *Mycoplasma pneumoniae* (12,9%).

Доведено негативний вплив зазначених збудників на обважнення перебігу астми, особливо активної інфекції, за рахунок формування структурної перебудови (ремоделювання) бронхів, про свідчить підвищений вміст маркерів фіброзування, особливо 2-разове перевищення рівня (металопротеїнази-9, її тканинного інгібітору-1, ті недостатності вентиляційної функції легень при астмі. Перебіг бронхіальної

астми у дітей незалежно від інфікування пов'язаний з активацією процесу ремоделювання бронхіальної стінки, про що свідчить підвищення рівня маркерів ремоделювання: MMP-9, специфічного тканинного інгібітору MMP-9 - TIMP-1, TGF- β , ендотеліну-1. У хворих, інфікованими внутрішньоклітинними патогенами, спостерігається дворазове перевищення рівня концентрації TGF- β ($19,87 \pm 9,83$ нг/мл) у порівнянні з неінфікованими хворими ($9,21 \pm 3,46$ нг/мл), що відображає високу вірогідність раннього фіброзування інфікованого бронхіального дерева.

Концептуально об'єднано дані про зміни численних показників імунного статусу і маркерів запалення при бронхіальній астмі у дітей шкільного віку.

З урахуванням концептуальних положень запропоновано нові шляхи підвищення раннього виявлення актуальних персистуючих внутрішньоклітинних збудників як важливих постійно діючих тригерів хвороби та підходи до їх можливої ерадикації у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Науково обґрунтовано і розроблено показання і диференційований алгоритм комплексного етіопатогенетичного лікування, яке здійснюється водночас з базовою протиастматичною терапією, з використанням противірусних засобів (ациклічних нуклеозидів), антибіотикотерапії (макролідів) та імунотропних засобів (флавоноїдів і $\alpha 2b$ -інтерферону) залежно від характеру персистуючих збудників та їх комбінації.

Доведено високу ефективність комплексної (базової, етіотропної та імуномодулюючої) терапії у дітей з астмою, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами із застосуванням за показаннями ациклічних нуклеозидів, сучасних макролідів, флавоноїдів і рекомбінантного $\alpha 2b$ -інтерферону, що дозволило знизити частоту загострень астми в 1,6 разів і поліпшити перебіг хвороби 29,7% дітей.

Практичне значення отриманих результатів роботи. З метою раннього виявлення інфікування і персистенції зазначених вище внутрішньоклітинних збудників, в т.ч. і активної інфекції у дітей з астмою, рекомендовано алгоритм обстеження їх з визначенням рівнів IgM, IgG і ДНК патогенів у крові і мокротинні.

Для раннього активного пошуку ознак ремоделювання дихальних шляхів у дітей з астмою запропоновано визначення вмісту маркерів фіброзування.

4

Для підвищення ефективності лікування з метою поліпшення перебігу бронхіальної астми і зниження темпів ремоделювання бронхів і пов'язаної з ним інвалідизації хворих запропоновано проводити комплексне етіопатогенетичне лікування внутрішньоклітинних інфекцій на тлі базової протиастматичної терапії згідно розроблених алгоритмів та схем застосування кожного з етіотропних та імунотропних препаратів залежно від характеру активності інфекційного процесу (активного, латентного, рецидивного перебігу).

З метою вчасної профілактики загострень бронхіальної астми у дітей за рахунок активації зазначених внутрішньоклітинних інфекцій рекомендований моніторинг їх персистенції та активності кожні 6 місяців.

Результати дисертації широко оприлюднено на численних наукових форумах і впроваджено в роботу ДТМО м. Краматорська і Міської дитячої лікарні м. Артемівська, використовуються у навчальному процесі у лікарів-інтернів зі спеціальностей «педіатрія» і «сімейна медицина» на кафедрі внутрішніх хвороб та лікарів-слухачів на курсах післядипломної освіти на кафедрах педіатрії, неонатології і дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. За матеріалами роботи видано методичні рекомендації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність визначається великим обсягом спостережень (ретельно обстежено 328 хворих на астму 5-18 років і 50 здорових дітей), логічним методичним підходом, використанням сучасних адекватних, стандартизованих інформативних методів дослідження (комплексу імунологічних і імунохімічних методів, методів імуноферментного аналізу і моноклональних антитіл, молекулярно-генетичного методу, спірографія, пікфлоуметрія), ретельною статистичною обробкою отриманих даних і сумлінною оцінкою результатів дослідження, що, безперечно, викликає довіру, а відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяють вважати подані на захист основні положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Публікації та обсяг роботи. Матеріали дисертації повністю викладені у 43 публікаціях, з них 30 праць наведено в авторефераті: 27 статей у провідних фахових виданнях України (20 – у наукових виданнях, рекомендованих ДАК України, з них 13 – у науково-метричних базах даних, 10 статей без співавторів, 1 – у журналі СНД), 9 – у збірниках наукових праць, 7 - у матеріалах наукових форумів. Видано 1 монографію (у співавторстві) та 1 методичні рекомендації, що затверджені МОЗ України. Отримано патент на винахід UA 19682 (бюлетень №12 від 15.12.2006).

Дисертація викладена на 391 сторінці (основний текст – 326 сторінок), ілюстрована 55 таблицями, 2 формулами і 2 рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 508 джерел, з яких кирилицею – 320, латиницею – 188.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації
загалом позитивна. Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів, містить вступ, огляд літератури, розділ про об'єкт і методи дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналіз результатів, 10 висновків, 6 практичних рекомендацій, бібліографічний перелік і додатки.

Характеристика роботи по розділах:

У **вступі** (9 стор.) чітко обґрунтована актуальність обраної теми дисертації, визначені мета, задачі, наукова новизна і практична значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача.

Розділ 1 «Сучасні уявлення про бронхіальну астму у дітей» (18,2% основного тексту), дає повне уявлення про стан вивчення обраної проблеми бронхіальної астми у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань. Використано літературні джерела переважно останніх 5 років. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання здобувачем нагальних питань обраної тематики.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» (16 стор.) викладений компактно, дає повне уявлення про основні етапи роботи та структуру дослідження, наведено загальноклінічну характеристику хворих і розподіл їх на групи. Обґрунтовано вибір використаних методів дослідження з їх належним описом. Достатньо уваги надано

статистичним методам обробки даних. Загалом застосовані методи адекватні для вирішення поставленої мети і завдань роботи. Обсяг спостережень достатній.

Розділ 3 «Загальна характеристика обстежених дітей» (12 стор.) присвячений визначенню частоти, особливостям перебігу бронхіальної астми у дітей, інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними збудниками. Відзначено тяжкість астми на тлі активного інфекційного процесу у разі персистенції хламідійної і мікоплазмової інфекцій. Цінним є нові дані щодо тяжчого перебігу бронхіальної астми у разі активного інфекційного процесу за рахунок внутрішньоклітинних патогенів.

У розділі 4 «Характеристика факторів ризику розвитку бронхіальної астми у дітей» (28 стор.) наведено нові дані щодо факторів ризику інфікування і подальшої персистенції внутрішньоклітинних збудників у дітей з бронхіальною астмою, серед яких найважливішими факторами ризику ранньої персистенції внутрішньоклітинних патогенів були загроза переривання вагітності і патологічні пологи, з чого, напевно, й починалося інфікування. Активність інфекційного процесу у дітей з астмою частіше асоціювалась з частим і різноманітним інфекційним анамнезом, більш раннім початком астми, ніж у хворих з латентним перебігом персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій.

Розділ 5 «Особливості перебігу та клінічних проявів бронхіальної астми у дітей, інфікованих і не інфікованих персистуючими інфекціями» (30 стор.) містить аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу бронхіальної астми залежно від наявності чи відсутності персистенції внутрішньоклітинних збудників, а також активності інфекційного процесу. Відзначено, що за умов персистенції, особливо у разі активації інфекції, загострення астми має тяжчий перебіг. Висловлено припущення, що персистенція внутрішньоклітинних патогенів негативно впливає на тяжкість перебігу, частоту та характер загострень бронхіальної астми.

Розділ 6 «Стан функцій зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму» (8 стор.) присвячений особливостям вентиляційної функції при астмі залежно від наявності персистенції внутрішньоклітинних збудників. Визначено, що порушення функції зовнішнього дихання здебільшого відображають такі параметри як форсована життєва ємність легень, оборотність обструкції, пікова швидкість

видиху і добові її коливання, що були більш виразними при астмі на тлі персистенції внутрішньоклітинних патогенів, що відтворено у 9 публікаціях автора.

У **розділі 7** «Характеристика імунного статусу у дітей з різним перебігом бронхіальної астми» (34 стор.) наводиться оцінка імунного статусу дітей за багатьма показниками вродженого і набутого імунітету, а також широкого кола біологічних медіаторів (гістаміну, серотоніну), в т.ч. 11 цитокінів, з яких 7 інтерлейкінів і 2 інтерферона. Встановлено нові дані щодо підвищеного рівня імуноглобуліну IgE, гістаміну і серотоніну у крові хворих на астму, інфікованих внутрішньоклітинними агентами, більше і частіше у разі активного інфекційного процесу.

Розділ 8 «Аналіз змін показників ремоделювання дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих та не інфікованих персистуючими внутрішньоклітинними патогенами» (27 стор.) присвячений ідентифікації процесів ремоделінгу дихальних шляхів на підставі визначення рівня 5 показників сироватки крові, які свідчать про процеси фіброзування у стінці бронхів, що дало змогу розробити неінвазивні ранні критерії ремоделінгу дихальних шляхів і додаткові прогностичні критерії повного фармакоконтролю бронхіальної астми.

Розділ 9 «Принципи лікування дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючого інфікування» (17 стор.) містить наукове обґрунтування основних положень терапії бронхіальної астми на тлі персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, які включають диференційований підхід до етіотропної терапії зазначених інфекцій та розробку індивідуалізованих схем етіопатогенетичного лікування дітей з астмою залежно від віку, етіології та активності персистуючої інфекції.

Розділ 10 «Оцінка ефективності лікування дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій» (31 стор.) містить результати аналізу ефективності терапії дітей з астмою у динаміці спостереження з 5-разовим відстеженням через певні проміжки часу наявності ознак інфікування персистуючими збудниками. На підставі ретельно проведеного співставлення доведено високу ефективність розроблених індивідуалізованих схем терапії у переважної більшості хворих. Разом з тим відзначено, що у 22% дітей через 6 місяців після проведеного лікування знову

zareєстровано наявність тих же збудників і втрату контролю за астмою, що потребує ідентифікації причин і перегляду як базової, так і етіопатогенетичної терапії.

У *розділі* «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок усіх результатів, отриманих у дослідженні, змістовно та доказово пояснює найважливіші факти, положення, висуває проблему для подальшого вивчення.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і завданням роботи, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в достатньому обсязі відтворює матеріали і результати роботи, відповідає встановленим вимогам.

Загалом дисертаційна робота заслуговує, безумовно, позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно і критично.

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає. Бажано б скоротити загальний обсяг дисертації за рахунок матеріалу оглядового характеру, що повторювався у декількох розділах.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Чому при бронхіальній астмі не відбувається протективної дії вірусних інфекцій різного походження, як того можна було б очікувати згідно так званої «гігієнічної гіпотези» Девіда Страчана?
2. З вашої точки зору, «носійство збудника» та його «персистенція» - це тотожні поняття чи ні? Якщо ні, то яка між ними різниця?
3. Чим були мотивовані доцільність призначення і вибір саме обраних Вами імуномодуляторів у лікуванні бронхіальної астми?
4. Чим Ви можете пояснити короткочасну ефективність розроблених варіантів етіопатогенетичної терапії у 22% дітей з астмою, у яких через 6 місяців після неї знову відзначено персистенцію тих же агентів і втрату контролю астми?
5. Чому бронхіальна астма розвивається лише у 5-10% дітей, а інфікування герпес-вірусами, особливо I-II типів, відбувається протягом перших місяців і років життя дитини, а їх персистенція зустрічається практично у 100% дітей?

ВИСНОВОК:

У дослідженні наведено теоретичне узагальнення і практичне вирішення питань діагностики, терапії та реабілітації дітей з бронхіальною астмою, яка розвивається на тлі персистенції внутрішньоклітинних інфекцій. На підставі визначення поширеності, особливостей перебігу, значущості різних за походженням факторів ризику, зокрема всебічного дослідження порушень функції легень, імунного та імунохімічного гомеостазу, розробки критеріїв ремоделювання дихальних шляхів і лікувально-реабілітаційної програми створено систему надання медичної допомоги дітям, хворим на бронхіальну астму.

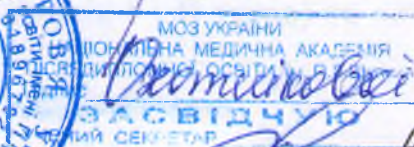
Дисертаційна робота Чернишової О.Є. «Диференційний підхід до лікування й вторинної профілактики дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій» є завершеною науковою працею, яка має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить нові вагомі науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну науково-практичну проблему сучасної педіатрії, дитячої алергології та пульмонології щодо підвищення якості діагностики та ефективності лікування і реабілітації дітей з алергічними захворюваннями. За актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатрії №1
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук професор

23.05.16

О. М. Охотнікова



О.Є. Чернишова
24.05.16