

## Відгук

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Тяжкої Олександрі Василівни на дисертаційну роботу Чернишової Ольги Євгеніївни «Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій», подану до офіційного захисту до спеціалізованої ради Д.26.553.01 при Державній Установі «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.**

**Актуальність теми дисертації.** Бронхіальна астма у зв'язку із її поширеністю та суттєвим негативним впливом на стан здоров'я є однією з актуальних проблем медицини і в тому числі педіатрії. Численні епідеміологічні дослідження, проведені в останні два десятиліття в межах міжнародної програми ISAAC в різних країнах Європи, свідчать про прогресуючий ріст захворюваності на бронхіальну астму дітей та дорослих. Рівень захворюваності на дану патологію в різних країнах коливається в межах від 4 до 18%. В той же час за даними статистики МОЗ України поширеність астми серед дітей становить 0,59% (2010 рік), що поза сумнівом свідчить про гіподіагностику даної патології і відповідно про неадекватну і несвоєчасну терапію. У дітей перших років життя бронхіальна астма скривається під діагнозом «обструктивний бронхіт» вірусного походження. З огляду на те, що більшість випадків формування бронхіальної астми відбуваються в ранньому віці, наслідком несвоєчасної діагностики астми у дітей є несприятливий її перебіг і формування важких форм, що приводить до ранньої інвалідизації хворих та високої смертності. Водночас важкий перебіг бронхіальної астми нерідко спостерігається у дітей і при своєчасному встановленні діагнозу, що свідчить про необхідність подальшого уточнення етіологічних та патогенетичних особливостей даної патології та пошуків напрямків індивідуалізованої терапії.

Зважаючи на вище зазначене, дисертаційна робота Чернишової О.Є. є актуальною, оскільки вона присвячена підвищенню ефективності методів діагностики, лікування, вторинної профілактики бронхіальної астми та її ускладнень у дітей, інфікованих персистуючими герпесвірусними і бактеріальними інфекціями, які є широко розповсюдженими серед дітей і дорослих.

Дана дисертаційна робота є фрагментом декількох тем НДР кафедри пропедевтики педіатрії Дон НМУ.

**Новизна досліджень та отриманих результатів.** На основі проведених досліджень дисертантом отримано нові дані стосовно поширеності герпес-вірусних (цитомегаловірусної, Епштейна-Барр-вірусної, герпес-вірусів I, II типу), хламідофільної та мікоплазменної інфекцій у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Встановлено вплив перелічених інфекцій на важкість перебігу даного захворювання і розвиток ускладнень при їх наявності у хворих дітей.

Дисертантом вперше виявлена роль герпес-вірусних, хламідофільної і мікоплазменної інфекцій у формуванні резистентності до лікування і базисної прийнятної на сьогодні терапії бронхіальної астми. Встановлена роль даних інфекцій в розвитку процесу ремоделювання дихальних шляхів при цій патології. Для раннього виявлення ознак ремоделювання дихальних шляхів автором обгрунтоване обстеження хворих з урахуванням рівня маркерів ремоделювання.

Обгрунтовано етіопатогенетичний метод лікування дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями з різним періодом їх активності. Розроблені критерії та алгоритм використання специфічного та неспецифічного лікування герпесвірусних, хламідіальної і мікоплазменної інфекцій у дітей з бронхіальною астмою. Проведена клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексної терапії дітей з бронхіальною астмою, асоційованою з даними інфекціями.

**Практичне значення отриманих результатів роботи.** Дисертантом обгрунтована необхідність обстеження дітей з бронхіальною астмою на наявність інфікування персистуючими внутрішньоклітинними інфекціями для проведення диференційованого лікування і підвищення ефективності базисної терапії астми. З цією метою запропонований етіопатогенетичний метод лікування дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями з різним періодом їх активності.

Для визначення періоду та активності персистуючих інфекцій у даній категорії хворих дітей дисертантом запропонований алгоритм обстеження їх з визначенням рівнів Ig M, Ig G, ДНК збудників. Для своєчасного виявлення ознак ремоделювання дихальних шляхів рекомендовано обстеження хворих з урахуванням рівня маркерів ремоделювання.

В результаті проведених досліджень автором доведена клінічна ефективність етіопатогенетичного лікування інфікованих дітей з бронхіальною астмою з використанням ациклічних нуклеозидів, макролідів та флавоноїдів.

Результати даного дослідження достатньо широко впроваджені в роботу лікувально-профілактичних закладів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні положення даної дисертаційної роботи обґрунтовані фактичними даними, які отримані автором за допомогою проведених досліджень з використанням досить інформативних методів, в числі яких анамнестичні, клінічні, лабораторні, імунологічні, інструментальні, в тому числі функціональні ( функція зовнішнього дихання ), УЗД, рентгенографія та статистичні методи дослідження.

Для вирішення поставлених завдань дисертантом було обстежено 328 дітей у віці від 5-18 років, які хворіли на бронхіальну астму з персистуючим перебігом. Діагноз захворювання та ступінь важкості встановлювались відповідно до критеріїв Наказу МОЗ України № 868 і міжнародних рекомендацій GINA, 2015. Діти обстежувались у періоді загострень бронхіальної астми і в ремісії захворювання.

Для виявлення впливу внутрішньоклітинних збудників на перебіг бронхіальної астми у всіх дітей визначались рівні специфічних імуноглобулінів класів М і G у сироватці крові, а також ДНК вірусів простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу, Епштейна-Барр та хламідофільної і мікоплазменної інфекції у зіскобах слизу зі слизової рота і в мокротинні. Основну групу дослідження склали 256 (78,05%) дітей, хворих на бронхіальну астму, асоційовану з внутрішньоклітинними інфекціями. Серед них у 80 (31,3%) виявлено антитіла до вірусу простого герпесу I-II типів, цитомегаловірусу – у 124 ( 48,4%), Епштейна-Барр-вірусу – у 66 (25,8%), хламідофільної інфекції – у 71 (66,8%), мікоплазменної інфекції – у 33 (12,9%) дітей. У 118 (46,1%) хворих була поєднана інфікованість різними збудниками. У 156 (60,9%) хворих виявлено інфікування герпесвірусами у вигляді моноінфекцій або у поєднанні вірусів.

Отримані в результаті проведених досліджень дані ретельно проаналізовані. В роботі використано сучасні методи статистичної обробки отриманих даних.

**Публікації та обсяг роботи.** Основні положення даної дисертаційної роботи висвітлені в 43 наукових публікаціях, з них 20 статей у фахових виданнях. За результатами проведених досліджень зареєстрований 1 патент на корисну модель.

Матеріали дисертації достатньо оприлюднені на науково-практичних конференціях, які проводились в Україні впродовж 2008-2013 років.

Методична побудова дисертації зауважень не викликає. Дисертація написана за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів, вона складається із вступу, аналітичного огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, 12 висновків, 6 практичних рекомендацій. Дисертацію викладено на 391 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 55 таблицями, 2 рисунками. Список літератури налічує 508 джерел.

### **Характеристика роботи по розділах.**

У вступі обгрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету і задачі, приведено наукову новизну і практичне значення роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача.

**Розділ 1** присвячений аналітичному огляду літератури ( викладений на стор.16-75) дає ґрунтовне уявлення про сучасний стан вивчення проблеми бронхіальної астми у дітей та дорослих. Зокрема приведено дані щодо епідеміології захворювання, сучасних уявлень про патогенез бронхіальної астми, роль інфекційно-запального процесу у формуванні захворювання, безпосереднього значення інфекційного процесу у дихальних шляхах для розвитку запалення слизової бронхіального дерева і сприяння до ремоделювання дихальних шляхів, в якому беруть участь різні біологічно-афективні речовини. Автором приділено достатню увагу розгляду даних літератури щодо ефективності сучасних методів лікування бронхіальної астми. Аналізуючи дані літератури, автор виділяє комплекс невирішених і актуальних питань з даної проблеми. Зокрема, про необхідність визначення впливу тривалої персистенції вірусних і бактеріальних інфекцій у хворих з бронхіальною астмою і корекцію з огляду на це лікувальних і профілактичних заходів при даній патології.

**Розділ 2** «Матеріали та методи дослідження» (викладений на стор. 76-91) містить дані про кількість обстежуваних дітей з різним ступенем важкості бронхіальної астми та інформацію про застосовувані в процесі виконання роботи методи дослідження, в тому числі, і статистичні. Особливо детально представлені і обґрунтовані імунологічні методи дослідження. В цілому застосовані при виконанні дисертації методи досліджень адекватні для вирішення поставленої мети і завдань роботи. Обсяг спостережень достатній.

**Розділ 3.** «Загальна характеристика обстежених дітей» (викладений на стор. 92-101) містить інформацію щодо особливостей інфікованості внутрішньоклітинними інфекціями хворих дітей, які досліджувались дисертантом. Представлені дані по кількості інфікованих вірусними збудниками та бактеріальними інфекціями. Приведена інформація щодо віку та

статі дітей з бронхіальною астмою, відмічена суттєва перевага хлопчиків серед обстежуваних хворих. Звернена увага на те, що в групі інфікованих хворих вірогідно більший відсоток дітей дошкільного віку, що ймовірно пов'язано з перинатальним інфікуванням. В даному розділі представлена інформація стосовно ступеня важкості бронхіальної астми у спостережуваних дітей. Відмічено, що серед інфікованих хворих переважали діти з середньоважким і важким перебігом астми, що підтверджує тезу про вплив внутрішньоклітинних інфекцій на важкість перебігу бронхіальної астми у дітей. Дисертантом виявлено взаємозв'язок між активністю інфекційного процесу та важкістю перебігу астми.

**Розділ 4** «Характеристика факторів ризику розвитку бронхіальної астми у дітей (викладений на стор. 102-131) висвітлює інформацію стосовно особливостей анте-, перинатальних чинників, які могли б сприяти розвитку астми. Зокрема, дисертантом відмічені більш часті ускладнення вагітності і пологів у матерів основної спостережуваної групи хворих на бронхіальну астму дітей, а також більш ймовірне внутрішньоутробне зараження внутрішньоклітинними персистуючими інфекціями. Звернено увагу на необхідність обстеження вагітних жінок на наявність та активність герпесвірусних інфекцій у них. В цьому розділі дисертантом проаналізовано частоту та особливості перебігу супутньої патології у спостережуваних хворих різних груп, в тому числі залежно від активності інфекційного процесу.

**Розділ 5** « Особливості перебігу та клінічних проявів бронхіальної астми у дітей, інфікованих і неінфікованих персистуючими інфекціями» ( викладений на стор. 132-161) містить інформацію про вік дітей, в якому було діагностовано астму, основні тригерні чинники загострення хвороби, особливості перебігу захворювання у інфікованих персистуючими інфекціями і у неінфікованих, зокрема, щодо важкості і тривалості загострення астми, даних гемограми та інше. На основі проведеного аналізу різнобічних даних дисертантом зроблений висновок про те, що внутрішньоклітинні персистуючі інфекції сприяють частоті загострень та важкості клінічних проявів астми у дітей.

**Розділ 6** «Стан функцій зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму» (викладений на стор. 162-169) висвітлює інформацію щодо особливостей функції зовнішнього дихання у інфікованих хворих (215 дітей) і неінфікованих (66 дітей) внутрішньоклітинними інфекціями хворих. При аналізі отриманих даних дисертантом на тлі інфікування у дітей при бронхіальній астмі відмічені більш глибокі порушення функцій зовнішнього дихання, що, на думку автора, пов'язане із змінами дихальних шляхів за рахунок запального процесу в стінці бронхів.

**Розділ 7 «Характеристика імунного статусу у дітей з різним перебігом бронхіальної астми»** (викладений на стор. 170-203) детально висвітлює дані щодо показників сенсibiliзації організму (рівень Ig E, гістаміну, серотоніну), фагоцитозу, клітинної і гуморальної ланок імунітету, цитокінового статусу. Результати дослідження виявили більш високі значення показників, які характеризують рівень алергізації організму у дітей з бронхіальною астмою інфікованих внутрішньоклітинними інфекціями. При цьому підвищення цих показників збільшувались із зростанням віку дітей, що автор пов'язує з впливом тривалого інфікування хворих персистуючими внутрішньоклітинними збудниками.

Вивчення показників імунітету у хворих на астму дітей виявило пригнічення завершеності фагоцитозу, суттєві відмінності при визначенні протизапальних і прозапальних цитокінів в залежності від персистуючого інфікування хворих, що на думку дисертанта, сприяє підтримці запального процесу в дихальних шляхах і сприяє до їх ремоделювання та більш важкого перебігу астми. Отримані дані, висвітлені в цьому розділі, добре проаналізовані автором.

**Розділ 8 «Аналіз змін показників ремодулювання дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, інфікованих і неінфікованих персистуючими внутрішньоклітинними патогенами»** (викладений на стор. 204-230) висвітлює інформацію щодо вивчення різних медіаторів ремоделювання дихальних шляхів у сироватці крові хворих на бронхіальну астму дітей, інфікованих і неінфікованих внутрішньоклітинними збудниками. Цифрові дані показників медіаторів приведені в таблицях 8.1 і 8.2. На основі отриманих даних дисертантом зроблений висновок про те, що у хворих на бронхіальну астму дітей мають місце суттєві особливості у кількісних та якісних характеристиках медіаторів ремоделювання дихальних шляхів залежно від інфікування персистуючими внутрішньоклітинними патогенами; інфікування сприяє до більш важкого перебігу захворювання та раннього розвитку фіброзу в тканинах дихальних шляхів. Автор підкреслює, що розвитку ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей сприяє низка чинників, в числі яких хронічне запалення, ураження епітеліальних клітин дихальних шляхів, порушення процесів відновлення та інфікування персистуючими збудниками, яке усугубляє перебіг даного процесу. Розділ високоінформативний, однак перевантажений даними літератури.

**Розділ 9 «Принципи лікування дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючого інфікування»** (викладений на стор. 231 - 247) містить інформацію про особливості лікування дітей з бронхіальною астмою, інфікованих внутрішньоклітинними патогенами. Основуючись на даних

проведених досліджень дисертант обґрунтовує доповнення до базисної терапії, а саме включення до лікувального комплексу ациклічних нуклеозидів (ацикловір) дітям з бронхіальною астмою, яка протікає на фоні активного перебігу внутрішньоклітинних інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу I і II типу, цитомегаловірусом, Епштейна-Барр вірусом. Дітям з бронхіальною астмою, інфікованими бактеріальними внутрішньоклітинними патогенами (хламідофільні та мікоплазменні інфекції) дисертантом рекомендовано доповнення базисної терапії макролідними антибіотиками. Окрім того, автором обґрунтовано включення до комплексного лікування інфікованих хворих флавоноїдів (протефлазид, флавозид) з метою зменшення можливості розвитку резистентних штамів вірусів у інфікованих ними хворих. В розділі представлено 3-місячну схему призначення флавоноїдів, дітям з бронхіальною астмою інфікованими герпес-вірусними інфекціями (табл. 9.1). Окрім того, представлено схему диференційованої етіопатогенетичної терапії хворих на бронхіальну астму дітей при різному перебігу персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій (табл. 9.2 та 9.3). Матеріали розділу високоінформативні, однак як і попередній розділ, цей розділ перевантажений даними літератури.

**Розділ 10.** «Оцінка ефективності лікування дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій» (викладений на стор. 248-278) висвітлює інформацію про ефективність застосованої терапії у спостережуваних хворих. Дисертантом оцінювались клінічні і лабораторно-інструментальні показники, в тому числі імунологічні, через 7-10 днів після початку лікування та через 1, 3, 6 і 12 місяців після закінчення лікування. Відмічено, що комплексне лікування бронхіальної астми у дітей на тлі внутрішньоклітинного інфікування патогенами є ефективним при включенні до базисної терапії етіопатогенетичних засобів. Це підтверджено клінічними показниками – зменшення кількості і важкості епізодів бронхообструкції, скороченні тривалості нападів, нормалізації показників функції зовнішнього дихання та суттєвим покращенням та нормалізацією лабораторних даних, в тому числі і тенденцією до нормалізації медіаторів ремоделювання дихальних шляхів. Проведеними дослідженнями доведена необхідність застосування протівірусної та антибактеріальної терапії у хворих, інфікованих відповідними інфекційними збудниками. Розділ високоінформативний, супроводжується цифровими даними, приведеними в 12 таблицях.

**Розділ 11** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (надрукований на стор. 279-318) висвітлює підсумкові дані, отримані при виконанні даної дисертаційної роботи. Зокрема дисертантом дана оцінка різнобічних клініко-анамнестичних особливостей, які обтяжували не тільки

перебіг бронхіальної астми у дітей, але й спричиняли різнобічний негативний вплив на різні системи у дітей ще до їх народження. В числі негативних чинників були несприятливі перинатальні ускладнення, що стосувалися здоров'я матерів і дітей на різних етапах його розвитку. Дисертант підкреслює, що патологічні фактори, які впливають на стан плаценти викликають фетоплацентарну недостатність і підвищують ризик інфікування плода, в тому числі і внутрішньоклітинними персистуючими патогенами. З огляду на це, автор робить висновок про необхідність виявлення наявності та характеру перебігу інфекційного процесу у вагітних. Звернена увага на те, що внутрішньоутробно інфіковані діти частіше хворіють на гострі респіраторні інфекції, що, імовірно, пов'язане з порушенням становлення імунних механізмів. Дисертантом також виявлено особливості початку розвитку та характеру перебігу бронхіальної астми у дітей в залежності від наявності внутрішньоклітинного персистуючого інфікування і його активності. На тлі інфікування посилюється бронхіальна реактивність, підвищується сенсibilізація, посилюється запальний процес в дихальних шляхах, що призводить до розвитку структурних змін і активації процесів ремоделювання стінки дихальних шляхів. Зроблено висновок про те, що ці інфекції обтяжують прояви астми і імовірно сприяють зниженню ефективності лікування даної патології у дітей. З метою підвищення ефективності терапії бронхіальної астми у дітей, дисертантом обґрунтовано етіопатогенетичну корекцію комплексного лікування в залежності від активності супутнього інфекційного процесу.

**Висновки і практичні рекомендації** відповідають меті і задачам роботи, випливають із суті проведених досліджень, мають вагоме теоретичне і практичне значення.

**Відповідність автореферату змісту дисертації.** Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, у достатньому обсязі відтворює матеріали і результати роботи, відповідає вимогам ДАК МОН України.

Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно. Суттєвих зауважень щодо змісту дисертації немає.

#### **Зауваження, які виникли при рецензуванні дисертації:**

1. При викладенні результатів власних досліджень приведено дещо забагато даних літератури, внаслідок чого є зайві повторення інформації з питання, що вивчилось.



2. В розділі 10 бажано було б точніше вказати дані про кількість хворих дітей, у яких проводились лабораторно-інструментальні дослідження через 1, 3, 6 та 12 місяців після корегованого лікування.
3. В практичних рекомендаціях (стор. 324, пункт 4) приведено рекомендовані дози флавоноїдів для дітей, починаючи з перших років життя, в той час, коли в дисертації обстеження проводились у дітей з 5 років.
4. В тексті дисертації наявні стилістичні і граматичні помилки.

У плані дискусії хотілось би торкнутися наступних запитань:

1. Чи були особливості в клінічному перебігу бронхіальної астми та даних щодо ефективності проводимої терапії у дітей з тимомегалією, яка в спостережуваних Вами пацієнтів була досить частою ( 36,7% у дітей основної групи і 13,9% у групі порівняння)?
2. З огляду на відомі дослідження щодо негативного впливу тютюнового диму на різні системи організму дітей, яка кількість спостережуваних пацієнтів були пасивними курцями?
3. Відомо, що внутрішньоклітинні інфекції можуть викликати патологічні зміни в різних органах і системах. З огляду на це уточніть, будь ласка, дані щодо гепатобіліарної системи у спостережуваних хворих дітей.

### **Висновок**

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової проблеми педіатрії стосовно уточнення патогенетичних механізмів розвитку і перебігу бронхіальної астми у дітей на тлі персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій при різній їх активності та вдосконалення діагностичних і терапевтичних заходів при цій сполученій патології.

Дисертаційна робота Чернишової Ольги Євгеніївни «Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики дітей, хворих на бронхіальну астму на тлі персистуючих інфекцій» є завершеним науковим дослідженням, яке має вагоме значення для педіатричної науки і практики, містить нові важливі науково-обґрунтовані результати досліджень, які у сукупності вирішують актуальну науково-практичну проблему сучасної педіатрії та дитячої пульмонології щодо підвищення якості діагностики і ефективності лікування та вторинної профілактики бронхіальної астми у дітей на тлі персистуючих інфекцій.

За актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота відповідає вимогам пункту 10 постанови Кабінету Міністрів України «Про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання», від 24.07.2013р. №567, які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії №1

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця

доктор медичних наук, професор

О.В.Тяжка

Підпис д. мед. н., професора Тяжкої О.В.

Засвідчую

Вчений секретар НМУ, к. мед. н.

20.05.2016р



В.В. Сулік

вс 23.05.2016р.