

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Починок Тетяни Вікторівни на дисертацію Вовк Вікторії Миколаївни на тему «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Актуальність теми. Дисертаційна робота Вовк В. М. «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини» присвячена вирішенню актуальної задачі педіатрії – підвищенню ефективності специфічної вакцинації від *Streptococcus pneumoniae* у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) на підставі поглибленого вивчення місцевого імунітету ротової порожнини.

На сьогодні проблема НДСТ у дітей та підлітків є однією з актуальних для сучасної педіатрії. На жаль, точних даних щодо розповсюдженості НДСТ серед дитячого населення України немає. Проте вважається, що за останні роки кількість випадків цієї патології значно збільшилася не лише в Україні, а й в усьому світі. Остаточні причини цього явища не з'ясовані. Хоча, в літературі зустрічаються роботи, в яких висловлюються припущення, що формування НДСТ у дітей пов'язано з виникненням генетичних дефектів синтезу колагену в поколіннях та з передачею порушення за Менделевським типом успадкування по аутосомно-домінантному типу, з одного боку, а з іншого з появою спорадичних мутацій в генах внаслідок патогенного впливу на організм вагітної жінки та плоду в онтогенезі несприятливих чинників: погіршення екологічної ситуації (техногенні аварії та катастрофи), поганого харчування, стресів, порушення обміну мікроелементів та мінеральних речовин та інших.

При НДСТ у дітей поряд із зовнішніми фенотиповими ознаками дисплазії сполучної тканини (СТ) виявляється дисфункція одного або декількох внутрішніх органів. Діти з НДСТ часто страждають на запальні процеси дихальних шляхів, ЛОР-органів, нирок та шкіри, формують групу дітей з алергічними захворюваннями. У дітей з НДСТ можуть спостерігатися тромбоцитопатії та геморагічний синдром, порушена репаративна функція шкіри та кісткової системи, у них у молодому віці розвивається атеросклеротичне ураження судин. Підґрунтям до розвитку цих процесів у дітей з НДСТ є порушення імунітету, D-вітамінного, кальцій - фосфорного, мінерального, ліпідного обмінів, активація окисного стресу та систем згортання крові та фібринолізу.

На сьогодні особливо ретельно у дітей з НДСТ вивчається роль структурних аномалій у розвитку функціональних порушень та формуванні у них рецидивної і хронічної соматичної патології. Проте у дітей з НДСТ перше місце серед усієї патології посідають рекурентні інфекції респіраторного тракту, які мають схильність до тривалого, ускладненого перебігу у цієї категорії пацієнтів.

З огляду на це, особливу увагу привертає стан місцевого імунітету ротової порожнини, як першої ланки контакту з інфекційними агентами, у дітей з НДСТ.

На сьогодні майже не приділяється уваги стану місцевого імунологічного захисту дітей з проявами НДСТ та розробці рекомендацій по збереженню та укріпленню їх здоров'я.

Серед усіх наукових розробок, присвячених питанням реабілітації дітей з рекурентною респіраторною патологією, особливе місце займають дослідження, можливості їх ефективної та безпечної імунопрофілактики, серед якою найбільш результативним методом є вакцинація. Проте, на жаль, можливості активної специфічної імунізації обмежені. На теперішній час вакцинація можлива лише проти грипу, пневмококової та гемофільної (типу В) інфекцій.

Вищезазначене свідчить, що дисертація Вовк В.М. є актуальною, сучасною, має теоретичне та практичне значення оскільки у роботі глибоко проаналізовано фактори ризику формування НДСТ у дітей та респіраторної патології, розроблено специфічну профілактику рекурентних інфекцій у дітей з НДСТ на моделі вакцинації проти Str. Pneumonia на підставі вивчення захворюваності та деяких механізмів місцевого імунітету ротової порожнини.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Вовк В.М. виконувалась під керівництвом головного наукового співробітника відділення хвороб сполучної тканини ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д. мед. н. Ошлянської Олени Анатоліївни, як фрагмент бюджетної НДР «Дослідження ролі вітамін-D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей» відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № державної реєстрації 01.16.U001202.

Мета дослідження полягала в оцінці ефективності специфічної профілактики рекурентних захворювань у дітей з НДСТ на підставі вивчення захворюваності і окремих механізмів місцевого імунітету.

Задачі дослідження випливають з мети роботи. Дисертант вирішила визначити особливості анамнезу та факторів ризику розвитку респіраторної патології дітей НДСТ; проаналізувати захворюваність на гостру респіраторну патологію у дітей з НДСТ та оцінити значущість факторів, що впливають на її частоту; вивчити особливості місцевого гуморального (загальний імуноглобулін (Ig) А, загальний IgG в змішаній слині), неспецифічного (С3-компонент комплементу), клітинного імунітету (за показниками експресії IgA, IgE, маркерів активації макрофагів в зішкрябах з піднебінних мигдаликів) та місцевого цитокінового статусу (інтерлейкін (Іл)-4, Іл-10, γ-

інтерферон) у дітей з НДСТ та визначити взаємозв'язки між ними; оцінити клінічну ефективність профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з- та без НДСТ на моделі вакцинації проти *Str. pneumoniae*; проаналізувати динаміку показників місцевого імунітету після вакцинації проти *Str. pneumoniae* у дітей з- та без клінічних ознак НДСТ залежно від віку дитини та окремих анамнестичних факторів; обґрунтувати покази та шляхи удосконалення профілактики рекурентної респіраторної патології у дітей з НДСТ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Вовк В.М. «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини». Наукові положення, висновки, рекомендації, які наведені у дисертації є достовірними та обґрунтованими, базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу (проведено аналіз амбулаторних карток 138 дітей 1-10 років та з подальшим їх клінічним обстеженням; клініко-імунологічне обстеження (дослідження стану місцевого гуморального імунітету та цитокінового статусу ротової порожнини) – у 53 дітей (26 дітей з НДСТ та 27 без НДСТ). У роботі використані сучасні інформативні методи дослідження (клінічні, анамнестичні, катамнестичні, імунологічні, імуноцитохімічні, інструментальні), проведена статистична обробка цифрового матеріалу, що дозволила автору досягти реалізації мети та вирішити завдання дослідження. Висновки дисертаційної роботи в повному обсязі розкривають основну ідею дослідження та відображають новизну наукових положень.

Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій. На підставі комплексного клініко-імунологічного та інструментального дослідження дисертантом отримані нові дані, які дозволяють значно розширити уявлення щодо ризику формування НДСТ у дітей. Найбільш загрозливими чинниками розвитку НДСТ є обтяжений сімейний анамнез, тютюнопаління, короткий термін грудного вигодовування та відсутність

профілактичного призначення вітаміну D₃ дитині після 1 року. Дисертантом розроблені прогностичні критерії та створена математична модель розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ.

Автор дисертації визначила особливості місцевого клітинного імунітету та локального цитокінового статусу у дітей з НДСТ та виявила залежність розвитку рекурентних респіраторних захворювань від їх співвідношень з показниками місцевого гуморального імунітету ротової порожнини.

Вовк В.М. вперше оцінила стан місцевого імунітету після вакцинації проти *Str. pneumoniae* у дітей з НДСТ, за коефіцієнтом ефективності (КЕ) та інфекційним індексом (ІІ) проаналізувала клінічну ефективність вакцинації в залежності від наявності НДСТ та отримання профілактичних доз вітаміну D₃, виявила провідні чинники недостатньої ефективності вакцинації проти *Str. pneumoniae* у дітей з НДСТ та науково обґрунтувала необхідність додаткової корекції неспецифічного місцевого імунітету у дітей з НДСТ як один із заходів профілактики рекурентних респіраторних захворювань.

Практичне значення результатів дисертаційного обстеження. Науково-обґрунтовано доцільність використання створеної математичної моделі розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ, що дозволить відокремити групу дітей з підвищеним ризиком повторних ГРЗ, яким необхідно проводити вакцинацію проти *Str. Pneumoniae* та інші профілактичні заходи.

Автором запропоновані найбільш значущі показники місцевого імунітету у дітей з НДСТ щодо розвитку рекурентних захворювань (співвідношення IgG/IgA в слині та кластерів диференціювання CD68/CD16 на імунокомпетентних клітинах зішкрябів з піднебінних мигдаликів).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

В авторефераті та публікаціях дисертанта висвітлені всі розділи роботи.

За матеріалами дисертації Вовк В.М. надруковано 8 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація Вовк В.М. викладено на 189 сторінках машинописного тексту (з них основного тексту 142 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (255 джерела, що займає 24 сторінки, з них 157-кирилицею та 98-латиницею), 3 додатків. Роботу ілюстровано 15 таблицями та 29 рисунками. Структура роботи відповідає загально прийнятим вимогам до тексту дисертації. Матеріали дисертації представлені послідовно, логічно.

При аналізі розділів дисертаційної роботи встановлено наступне.

Анотація за об'ємом і змістом відповідає вимогам МОН України (наказ №40 від 12.01.2017р.).

У вступі Вовк В.М. аргументовано висвітлює актуальність обраної теми, необхідність проведення даного дослідження, його зв'язок з науковими програмами та планами. Автор роботи вказує практичне значення отриманих результатів, свій особистий внесок, апробацію наукових розробок та їх впровадження.

Огляд літератури (31 стор.) написаний з глибоким аналізом наведених джерел наукової інформації та присвячений актуальним питанням розвитку та профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Огляд літератури написано в дискусійному плані. В ньому висвітлені основні положення з вузлових питань дисертації, підкреслено невирішені завдання з даної проблеми.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» (13 стор.) викладено повно та чітко.

Розділ 3 (27 стор.), присвячений вивченню особливостей стану здоров'я та захворюваності на гостру респіраторну патологію дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та складається з 3 підрозділів. У першому підрозділі детально проаналізовано особливості анамнезу та чинники ризику розвитку змін у стані здоров'я дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Автор доводить, що вплив факторів зовнішнього середовища під час анте- та постнатального онтогенезу може розглядатися не лише як значущий фактор формування ознак НДСТ, але й впливати на перебіг захворювань. У другому підрозділі проведено аналіз захворюваності на гостру респіраторну патологію дітей з НДСТ. Порівняльний аналіз мікробного пейзажу ротової порожнини та захворюваності дітей показав, що колонізація зіву *Str. pneumoniae* підвищує ризик частішої захворюваності на ГРЗ у 3,4 рази та сприяє розвитку ускладнень. У третьому підрозділі автор наводить аналіз факторів, що впливають на частоту захворюваності на гостру респіраторну патологію і, на підставі якого розробила таблицю прогностичних коефіцієнтів високої частоти захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей.

Розділ 4 (29 стор.), присвячений стану місцевої імунної відповіді та цитокінового профілю у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та складається з 3 підрозділів. В першому – проведено вивчення окремих показників гуморального місцевого імунітету у дітей з НДСТ. Встановлено, що в слині дітей з НДСТ відмічалось зниження вмісту Іл-4, Іл-10, sIgA, компоненту комплементу С3 та підвищення рівня IgG, що сприяє розвитку більш частих респіраторних захворювань. У другому підрозділі автор представив особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з НДСТ. При проведенні імуноцитохімічного дослідження мазків зішкрябів зі слизової оболонки мигдаликів у дітей з НДСТ виявлено зниження показників експресії імуноглобуліну А, маркерів макрофагів CD16 та CD68, високі показники експресії IgE, що може свідчити про порушення місцевої резистентності організму до дії інфекційних агентів та про підвищений ризик

розвитку респіраторної патології у дітей з НДСТ. У третьому підрозділі автор представив аналіз кореляційних взаємозв'язків між показниками місцевого гуморального та клітинного імунітету в слині дітей з НДСТ: пряма залежність виявлена між рівнями експресії IgA та вмістом в слині IgG; зворотну залежність між рівнями експресії IgA із вмістом С3, Іл-4 та Іл-10, регуляторними співвідношеннями Іл-10/(IgA + IgG в г/л), Іл-10/IFN- γ , Іл-10/Іл-4.

Розділ 5 (13 стор.), присвячений шляхам підвищення ефективності профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей з НДСТ. Розділ складається з двох підрозділів. У першому – проведено оцінку клінічної ефективності специфічної вакцинації дітей з НДСТ проти Str. Pneumonia; другий – вплив додаткового призначення профілактичних доз вітаміну D3 на захворюваність та імунологічні показники дітей з НДСТ. Автором дисертаційної роботи встановлено, що вакцинація дітей з НДСТ зменшує загальну захворюваність на гостру респіраторну патологію. Причому відмічена більша клінічна ефективність вакцинації при застосуванні дітьми профілактичних доз вітаміну D3.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» (14 стор.) автор проводить підсумок отриманих результатів, аналізує їх у порівнянні з даними інших досліджень, показує їх наукове, практичне та медико-соціальне значення, підкреслює цінність специфічної профілактики рекурентних інфекцій у дітей з НДСТ на моделі вакцинації проти Str. Pneumoniae та додаткового призначення профілактичних доз вітаміну D3.

Висновки (їх 7) завершують викладення дисертаційного матеріалу.

Практичні рекомендації написані добре, відповідають завданням дослідження.

Список літературних джерел охоплює 255 посилань. Перелік складений відповідно до сучасних стандартів, містить літературні джерела переважно останніх років.

Автореферат за змістом цілком відповідає дисертаційній роботі та є оформленим згідно до вимог ДАК МОН України.

При рецензуванні роботи в порядку дискусії виникли зауваження та запитання:

Зауваження:

1. Відсутня група контролю здорових дітей, у яких гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) епізодичні
2. Захворюваність на гостру респіраторну патологію з показником 5 епізодів ГРЗ на рік не для всіх дітей віком від 1- 10 років є високою.
3. В авторефераті в основному представлено лише відсоток дітей без абсолютних значень, у яких проводилося вивчення тих чи інших показників.
4. Дані ЕКГ представлені в роботі, а саме синусова тахікардія, брадикардія, порушення провідності, функціональні шуми не можуть бути пояснені лише НДСТ.
5. Доза вітаміну D3 – 2000 МО/доба не є профілактичною для дітей віком 1-10 років.

Запитання:

1. В яку пору року проводилося імунологічне обстеження дітей і чи враховували вікові імунологічні параметри дітей ?
2. Чим можна пояснити більш значне зниження показників С3 компоненту комплементу у дітей 7-10 літнього віку без клінічних проявів НДСТ у порівнянні з дітьми такого ж віку з проявами НДСТ ?
3. Чому хлопчики частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання та серед них зустрічається більша частота клінічних ознак НДСТ?

Вищезазначені зауваження та запитання не є принциповими, які не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи і носять рекомендаційних характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вовк Вікторії Миколаївни «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини» є завершеною науково-дослідною роботою і присвячена важливій і не вирішеній задачі педіатрії – підвищенню ефективності специфічної імунопрофілактики захворювань респіраторного тракту у дітей, шляхом вакцинації від *Streptococcus pneumoniae*. Дисертаційна робота за актуальністю теми, сучасними методами дослідження, обсягом клінічних спостережень, отриманими результатами, які потребують широкого впровадження, їх новизною, інформативними висновками та практичними рекомендаціями повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року), щодо дисертацій, представлених на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

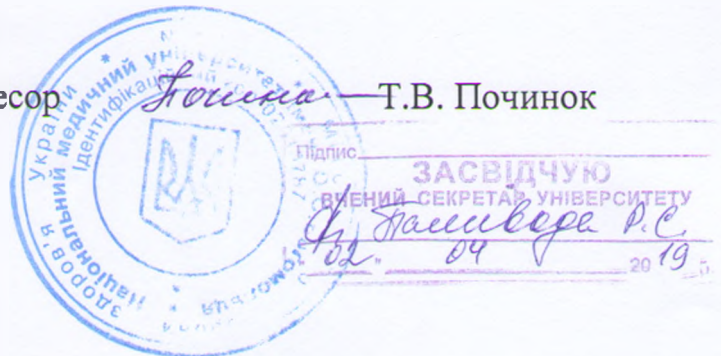
« 2 » квітня 2019 року

Професор кафедри педіатрії №1

НМУ імені О.О. Богомольця

доктор медичних наук, професор

Т.В. Починок — Т.В. Починок



вс. 03.04.19р