

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Чернишової Людмили Іванівни, професора кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України **на дисертаційну роботу Вовк Вікторії Миколаївни «Ефективність профілактики захворювань, що викликані Streptococcus pneumoniae, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

Актуальність дисертаційної роботи

Недиференційована дисплазія сполученої тканини (НДСТ) не є захворюванням, але багато досліджень свідчать про підвищений ризик виникнення різної патології у дітей з НДСТ. НДСТ зустрічається, за даними різних авторів від 13 до 70% дітей. При використанні критеріїв дисплазії сполученої тканини за шкалою Glesby її частота складає 47%. Одним із найбільш частих варіантів НДСТ визначають деформацією грудної клітки, деформацією хребта.

Відомо, що діти з деформацією грудної клітки, деформацією хребта частіше інших дітей хворіють на респіраторні захворювання. В них пневмонія нерідко набуває хронічного перебігу, можуть формуватися бронхоектази. Саме при цій патології визначається висока частота ознак дисплазії сполученої тканини, що підтверджує її роль у виникненні такої патології. На фоні кісткової та хрящової деформації грудної клітки порушуються евакуація бронхіального секрету, що сприяє виникненню бактеріальних інфекцій бронхів. Відомо, що збудником пневмонії у дітей є пневмокок, від якого існують вакцини. Але на сьогодні не розроблені рекомендації щодо профілактики інфекцій у дітей з НДСТ.

Саме цим актуальним питанням присвячене тема дисертаційної роботи Вовк В.М.

Задачі дисертаційної роботи Вовк В.М. визначені чітко і конкретно, вони логічно пов'язані з метою дослідження.

Було обстежено 138 здорових дітей віком від 1 року до 10 років, які приходили в поліклініку для проведення вакцинації.

Зважаючи на різноманіття проявів НДСТ, логічно було для верифікації діагнозу залучати дитячих спеціалістів різного профілю, тобто було використано міждисциплінарний підхід. Діагноз НДСТ було встановлено у 79 дітей, інші 59 дітей включалися в дослідження як група порівняння.

Проводилися ретроспективні та проспективні дослідження.

Звертає на себе увагу адекватний підбір методик для статистичної обробки отриманих результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана згідно з планом 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», яка виконувалась на підставі постанови Президії НАМН України від 10.12.2015 р. № 11/2, № державної реєстрації 01.16.U001202.

Наукова новизна

Проведені дослідження дозволили отримати нові дані, які мають теоретичне і, особливо, практичне значення.

Показано, що діти з НДСТ частіше ніж діти без НДСТ хворіють на респіраторні захворювання, які мають рекурентний перебіг.

Встановлено, що діти з НДСТ мають високий відсоток носійства пневмококів. Крім того, при вивченні імунологічних показників місцевого імунітету виявлені суттєво більш низькі рівні С3 компоненту системи

комплементу, який потрібний як опсонін для підвищення ефективності фагоцитозу бактерій. Також вперше показано зниження експресії такого маркера фагоцитозу як CD68 на клітинах мигдаликів у дітей з НДСТ. Тобто при наявності носійства пневмококів та зниження фагоцитарної активності на слизових оболонках пневмококи можуть визивати захворювання.

Вперше встановлено, що у дітей з НДСТ в порівнянні з дітьми без НДСТ зменшена експресія IgA на клітинах епітелію піднебінних мигдаликів. IgA, як відомо, є основним захисником слизових оболонок від колонізації бактерій і його зниження може сприяти формуванню носійства, зокрема пневмококів.

Всі перераховані положення дали змогу обґрунтувати включення дітей з НДСТ в групу ризику щодо пневмококової інфекції.

Доведена ефективність вакцинації проти пневмококу у дітей з НДСТ. Так, назофарингеальне носійство пневмококів у них після вакцинації знизилося до 20%. захворюваність на ГРЗ в 3 рази.

Практична значимість

Запропонована математична модель з розрахунком загального ризику розвитку рекурентних захворювань у дітей, яка дозволяє відокремити групу дітей з НДСТ з підвищеним ризиком повторних гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), яким в першу чергу необхідно проводити профілактичні заходи.

Розроблені рекомендації щодо медичного супроводу дітей з НДСТ з обов'язковою вакцинацією проти пневмококу. В існуючому Національному календарі вакцинації серед обов'язкових щеплень за станом здоров'я немає дітей з НДСТ.

Удосконалення системи профілактики сприятиме зменшенню частоти загальної захворюваності на ГРЗ у дітей з НДСТ та оптимізації соціалізації дитини, що матиме суттєву економічну перевагу.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику роботи

дитячих медичних закладів: ТОВ «ДМЦ «Добробут» м. Києва; медичного центру №2 ТОВ «ІСІДА-IVF» м. Києва; ПП «Клініка Медіком» м. Києва; КНП ЦПМСД №1 Оболонського району, філія №3 м. Києва; Кіровоградської обласної клінічної лікарні, пульмонологічного відділення; МЦ «Васеда» м. Вишневе; Броварського міського центру первинної медико-санітарної допомоги, амбулаторія №2; Маріупольського територіального медичного об'єднання здоров'я дитини та жінки; ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків; КУ Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, відділення кардіоревматології, м. Суми; педіатричного відділення Чернігівської обласної дитячої лікарні.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Основні положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертаційній роботі Вовк В.М. науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 138 дітей віком від 1 до 10 років. Всі діти ретельно клініко-лабораторно обстежені, проаналізовані дані перинатального, сімейного, алергологічного, вакцинального анамнезу.

Поглиблені імунологічні та морфологічні дослідження проведені з застосуванням сучасних методик дослідження показників клітинної та гуморальної ланок місцевого імунітету.

Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики відповідно до сучасних міжнародних та вітчизняних документів з біометричних досліджень.

Викладене вище підтверджує цілком достатній для отримання достовірних результатів обсяг клінічних спостережень, лабораторно-інструментальних досліджень автора. Адекватність дизайну дослідження та застосування високоінформативних клінічних, імуноферментних, морфологічних, імуноцитохімічних досліджень з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених в дисертації даних,

сформульованих основних положень, висновків і рекомендацій. Концептуальний підхід та шляхи реалізації поставлених задач свідчать про високий методичний і методологічний рівень дисертаційної роботи.

Характеристика роботи. Дисертація викладена українською мовою на 189 сторінках друкованого тексту і включає вступ, огляд літератури, матеріали та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 15 таблицями, 29 рисунками. Список використаної літератури містить 255 джерел.

Як позитивний факт, слід відмітити високу обізнаність автора щодо проблеми, якій присвячено кандидатську дисертацію, про що свідчить глибокий фаховий аналіз спектру існуючих досліджень та одержаних в них результатів, що стосуються проблеми рекурентних респіраторних захворювань у дітей з НДСТ в сучасній медицині та їх взаємозв'язку зі станом імунної системи у дітей, профілактики їх розвитку .

У вступній частині 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 плановою науково-дослідною роботою ДУ «Інституту ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зазначено обсяг та структуру дисертаційної роботи.

У розділі 1 «Огляд літератури» докладно розкриваються сучасні уявлення про причини розвитку, поширеність НДСТ у дітей. Існуючі дані вказується, що в останні роки відмічається тенденція до збільшення проявів дисплазії сполучної тканини в дитячій популяції. Висвітлені особливості клінічних проявів НДСТ у дітей та особливостей функціонування імунної системи. Розглядаються зміни з боку органів і систем при НДСТ, які ведуть до розвитку вторинних морфо-функціональних порушень. Особливу увагу зосереджено на можливий ускладнений перебіг ГРЗ, що спричинений *Streptococcus pneumoniae*, та шляхам попередження бактеріальних

ускладнень, цим збудником, а саме вакцинації. Викладене вище стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» описано дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими автор користувався для вивчення стану місцевого імунітету у дітей. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загальноклінічних до імунологічних. Для вирішення поставлених завдань проведено обстеження 138 дітей віком від 1 до 10 років, серед них 79 дітей з клінічними ознаками НДСТ.

У розділі 3 «Стан здоров'я та захворюваності на гостру респіраторну патологію дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини» автор аналізує стан здоров'я та клінічні прояви НДСТ у дітей, фактори, які можуть впливати на її розвиток. Дисертант розглядає частоту окремих нозологічних форм гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) та причини, які можуть впливати на частоту їх розвитку та перебіг. Зокрема, встановлено значимі причинні фактори розвитку рекурентних респіраторних захворювань, на основі яких математично розроблена модель прогнозування ризику розвитку рекурентних ГРЗ у дітей за результатами підрахунку прогностичних коефіцієнтів. Результати аналізу респіраторної захворюваності цілком обґрунтували доцільність подальших імунологічних досліджень.

У розділі 4 «Стан місцевої імунної відповіді та цитокіновий профіль у дітей з недиференційованою диспазією сполучної тканини» представлені результати дослідження поглибленого вивчення стану місцевого імунітету у дітей. Результати дослідження показали, що діти з клінічними проявами НДСТ мають знижений потенціал як гуморальної, так і клітинної ланки місцевого імунітету, що можуть сприяти підвищеній захворюваності на респіраторні інфекції.

У розділі 5 «Шляхи підвищення ефективності профілактики рекурентних респіраторних захворювань у дітей з недиференційованою дисплазією

сполучної тканини» представлені результати аналізу ефективності специфічної профілактики рекурентних респіраторних захворювань на основі аналізу ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae*. Аналіз ефективності вакцинації проти *Streptococcus pneumoniae* проведений за оцінкою коефіцієнта ефективності (КЕ) вакцинації, динамікою інфекційного індексу (ІІ) протягом останнього року до вакцинації та 1 наступного року після вакцинації. Проаналізована ефективність вакцинації залежно від визначених на 1-му етапі роботи несприятливих факторів анамнезу (в т.ч. призначення профілактичних курсів (2000 МО протягом 2 міс.) препаратів вітаміну D₃ в рік вакцинації) та оцінені в динаміці значущі показники місцевого імунітету.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» ретельно обговорюються та аналізуються всі отримані результати.

Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу результатів наукових досліджень в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 8 друкованих наукових робіт, із них 6 статей у фахових журналах, 2 тез доповідей на конференціях.

Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях та конгресах з міжнародною участю.

Зміст автореферату та основні положення дисертації ідентичні.

Практичні рекомендації, які передбачають прогнозування розвитку рекурентних респіраторних захворювань у дітей підлягають широкому впровадженню в практичну діяльність педіатрів та сімейних лікарів дитячих медичних закладів України. Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі на профільних кафедрах.

Дисертаційна робота загалом заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації та її автореферату не виявлено. У дисертаційній роботі є поодинокі стилістичні та граматичні

помилки та похибки технічного характеру, які не мають значного впливу на значущість проведених досліджень.

Під час захисту дисертації хотілось би обговорити та заслухати відповіді на такі питання:

1. Показано, що діти з НДСТ часто хворіють на гострі респіраторні інфекції. Чи потрібна їм додаткова вакцинація проти грипу?
2. Що Ви маєте на увазі, коли даєте рекомендації розглянути проведення додаткової корекції місцевого імунітету?
3. Як переносили щеплення діти з НДСТ, чи були небажані реакції на вакцинацію проти пневмококу?

Висновок.

Кандидатська дисертація Вовк Вікторії Миколаївни «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини», яка виконана під керівництвом головного наукового співробітника відділення хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» доктора медичних наук, Ошлянської Олени Анатоліївни, є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею.

За актуальністю теми, науково-теоретичним і практичним значенням результатів досліджень, обсягом виконаних досліджень, одержаних результатів та рівнем їх впровадження в практику охорони здоров'я дітей дисертаційна робота Вовк В.М. «Ефективність профілактики захворювань, що викликані *Streptococcus pneumoniae*, у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини», має медико-соціальне значення, відповідає сучасним вимогам до кандидатських дисертацій, а саме п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р. та №656 від 19.08.15р., щодо

дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор за рівнем клінічних і теоретичних знань заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології
НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України
доктор медичних наук,
професор

Чернишова Чернишова Л. І.



МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА
АСВІДЧЕННЯ
СЕКРЕТАР
02.04.19
[Signature]

02.04.19р.