

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертацію Токарської Наталії Михайлівни
“Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей”,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
фахом 14.01.10 – педіатрія до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01
при ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України”

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Проблема ефективного лікування та попередження гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є актуальною в усьому світі, що пов'язане з їх значною поширеністю, схильністю до рекурентного перебігу та значними матеріальними затратами на лікування. У нозологічній структурі гострих респіраторних інфекцій значну питому вагу займають гострі бронхіти (ГБ), особливо у ранньому дитячому віці, призводячи до високої частоти звернень за стаціонарною допомогою. Вказане обумовлює не лише медичні, а й соціально-економічні аспекти проблеми та потребує розробки сучасних підходів до їх терапії з урахуванням найновіших наукових досягнень.

На сьогодні досягнуто значних успіхів у розумінні патогенезу ГБ. Визнана провідна роль функціонування неспецифічних механізмів захисту респіраторного тракту, зокрема, низки факторів мукозального імунітету, стан якого безпосередньо пов'язаний з формуванням ГБ та лежить в основі можливостей контролю захворюваності. В той же час, недостатньо вивченою є роль таких антимікробних пептидів, як лактоферин і дефензини-альфа 1-3, а також стан інтерферонової системи. Крім цього, в сучасних умовах відмічається недостатня ефективність загальноприйнятих методів терапії захворювання з подальшим формуванням його рекурентного та ускладненого перебігу. Вказане потребує обґрунтування лікувальних стратегій з урахуванням найновіших даних щодо стану мукозального захисту при ГБ у дітей та пошук тих високоефективних і безпечних засобів, дія яких спрямована на його відновлення.

Вказане обумовило напрям дослідження, результати якого представлені в кандидатській дисертації Токаревої Н.М.

ЗВ'ЯЗОК ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ З ДЕРЖАВНИМИ ЧИ ГАЛУЗЕВИМИ НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ

Дисертаційна робота виконана у відповідності з темою планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Профілактика й прогноз несприятливого перебігу інфекційно-запальних захворювань респіраторного й травного тракту у дітей» (державний реєстраційний номер № 0115U000619) та «Генотип – асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем (державний реєстраційний №0118U000629).

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ Й ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вибір контингенту пацієнтів, методів їх дослідження визначають своєчасність і новизну теми роботи.

Автором вперше визначено особливості змін рівня антимікробних пептидів у ротоглотковій рідині та сироватці крові при ГБ у дітей віком від 1 до 6 років, що дозволило уточнити патогенетичні механізми розвитку захворювання.

Встановлено, що у процесі розвитку ГБ у дітей віком від 1 до 6 років відбуваються фазові зміни концентрації антимікробних пептидів – лактоферину, дефензинів 1-3 й інтерферону (IFN- γ) в ротоглотковій рідині та вмісту IFN- γ та IFN- α у сироватці крові.

Доведено патогенетичне значення змін показників мукозального імунітету (лактоферин, дефензини 1-3, IFN- γ , IFN- α) у дітей з ГБ та встановлено, що рівень вмісту антимікробних пептидів та динаміка змін їх рівня в гострому періоді та

періоді реконвалесценції зумовлюють особливості клінічної картини та перебіг захворювання.

Автором визначені фактори ризику розвитку тривалого перебігу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років.

На підставі вивчення фазових змін концентрації антимікробних пептидів та інтерферонів патогенетично обґрунтована необхідність проведення корекції змін мукозального імунітету у дітей з гострим бронхітом.

Обґрунтована доцільність індивідуалізованого застосування рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону, стандартизованих бактеріальних лізатів OM-85, пробіотичного мікроорганізму *Bacillus subtilis* та екстракту листя плюща звичайного у комплексному лікуванні гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років та підтверджена їх ефективність.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що результати досліджень розширюють і поглиблюють уявлення про роль порушень мукозального імунітету при гострих бронхітах у дітей від 1 до 6 років та обґрунтовує необхідність контролю за ефективністю їх лікування для попередження рекурентних форм захворювання.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи із сучасних поглядів на проблему ефективного лікування дітей з ГБ, дослідження автора, безперечно, мають прикладне значення.

На підставі результатів ретроспективного аналізу карт стаціонарних хворих за 5-річний період підтверджено, що найбільш вразливою категорією пацієнтів у структурі госпіталізованих з приводу ГБ є діти віком від 1 до 6 років (до 70% всіх звернень).

Встановлено, що клініко-анамнестичні предиктори (перинатальне ураження ЦНС, низька вага при народженні, паління матері), оцінка важкості ГБ у дітей за шкалою BSS та фазові зміни концентрації АМП (LF, HNP 1-3) та інтерферонів (IFN- γ , IFN- α) визначають ризик розвитку тривалого перебігу захворювання та обґрунтовують необхідність підсилення саногенезу ГБ у дітей від 1 до 6 років.

Включення до схеми лікування дітей віком від 1 до 6 років з ГБ рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону, *Bacillus subtilis*, стандартизованих лізатів ОМ-85 та екстракту листя плюща звичайного дозволяє підвищити ефективність терапії та скоротити тривалість проявів основних синдромів захворювання.

У практику охорони здоров'я запропоновано математичну модель щодо прогнозування тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років, що розроблена на підставі статистичної обробки 87 клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних параметрів.

Для сімейних лікарів та лікарів-педіатрів розроблено диференційований алгоритм вибору різних лікарських засобів при лікуванні ГБ у дітей від 1 до 6 років: виражена секреція мокротиння й висока концентрація IFN- γ є показанням для призначення рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону; пацієнтам з обмеженою секрецією мокротиння й високою концентрацією IFN- γ обґрунтовано призначення пробіотичного препарату *Bacillus subtilis*; дітям з незначною секрецією мокротиння, невисокою концентрацією IFN- γ і дефіцитарною продукцією IFN- α раціонально додавати бактеріальний лізат ОМ-85; високий ризик тривалого перебігу ГБ без девіацій продукції IFN є показанням для призначення екстракту плюща звичайного.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ Й ДОСТОВІРНОСТІ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані в дисертації базуються на великому матеріалі дослідження. Обстежено 122 дитини у

віці від 1 до 6 років з гострими бронхітами. Використовуючи сучасні методи статистичного аналізу і ретельно відібраний практичний матеріал, отримано високий ступінь достовірності результатів. Висновки і практичні рекомендації науково обґрунтовані і впливають з власних досліджень.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ І АВТОРЕФЕРАТІ

Матеріали дисертації в повному об'ємі викладені в авторефераті та в 12 опублікованих працях. З них – 8 статей в наукових фахових виданнях України, 3 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів, а також виданий 1 інформаційний лист.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ Й АВТОРЕФЕРАТУ ЩОДО ЇХ ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ

Автореферат та дисертація оформлені згідно державних стандартів. Обсяг дисертаційної роботи – 208 друкованих сторінок, з яких 27 – перелік літературних джерел. Робота ілюстрована 32 таблицями та 19 рисунками. 42 таблицями, 11 рисунками та 2 діаграмами. Список літератури містить 284 джерела. Робота написана українською мовою, складається зі вступу, огляду літератури, розділу щодо матеріалів та методів дослідження, містить 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних, висновки і практичні рекомендації.

У вступі здобувач обґрунтовує актуальність проблеми, визначає мету, основні завдання, вказує наукову новизну та практичне значення роботи, а також зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, апробацію результатів роботи, публікації. Мета і задачі у роботі сформульовані чітко. Послідовність викладення матеріалу витримана відповідно до них.

В огляді літератури критично оцінений сучасний стан проблеми, наведені

дані світової та вітчизняної літератури, що мають безпосереднє відношення до теми дослідження. Підбір літератури відповідає поставленим завданням, обґрунтовує необхідність подальших досліджень.

В другому розділі визначено об'єм роботи. Проведено обстеження 122 дітей у віці від 1 до 6 років з гострим бронхітом. В роботі використані сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження, які достатньо інформативні і в комплексі допомогли автору вирішити поставлені завдання. Приведені матеріали свідчать про високий сучасний методичний рівень дисертаційної роботи.

Третій розділ присвячений клініко-імунологічній характеристиці обстежених пацієнтів, де вказуються клінічні, лабораторно-інструментальні та імунологічні особливості перебігу гострого бронхіту у дітей 1-6 років життя. Надана кореляційна матриця змін вмісту альфа-дефензинів і лактоферину у ротоглотковому секреті та клініко-анамнестичними показниками.

В четвертому розділі надані дані щодо медикаментозної підтримки саногенезу гострих бронхітів у дітей. Представлені результати ефективності застосування рекомбінатного інтерферону альфа-2-бета, пробіотичного препарату, що містить *Bacillus subtilis*, стандартизованих бактеріальних лізатів OM-85 та екстракту листя плюща звичайного при лікуванні ГБ у дітей віком від 1 до 6 років. Обґрунтовано диференційоване включення вказаних лікарських засобів у базисну терапію ГБ у дітей 1-6 років життя.

П'ятий розділ присвячений прогнозуванню тривалого перебігу ГБ у дітей з розробкою відповідної математичної моделі.

В заключному розділі представлено обговорення та узагальнення отриманих результатів. Робота виконана на великому клінічному матеріалі, що цілком достатньо для визнання вірогідності отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації відповідають основним положенням дисертації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертації можуть бути рекомендованими для впровадження в роботу педіатричних відділень стаціонарів, дитячих поліклінік, дитячих санаторно-курортних лікувальних заходів загального та пульмонологічного профілю.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основні результати дисертації доповідалися і обговорювалися на 10 науково-практичних конференціях педіатрів, в тому числі з міжнародною участю та 1 міжнародній конференції. За темою дисертації автором опубліковано 12 наукових праць, з яких 8 статей у провідних вітчизняних фахових виданнях, 3 – матеріали конгресів і науково-практичних конференцій, 1 інформаційний лист.

ЗНАЧУЩІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДЛЯ НАУКИ ТА ПРАКТИКИ І МОЖЛИВОСТІ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Представлена дисертаційна робота має як теоретичне, так і наукове та прикладне значення, що дозволяє рекомендувати отримані результати для використання не тільки в закладах практичної охорони здоров'я, але й в учбовому процесі на кафедрах педіатрії вищих учбових закладів додипломної та післядипломної освіти МОЗ України.

ЗАУВАЖЕННЯ ТА ПОБАЖАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

При знайомстві з матеріалами дисертаційної роботи та авторефератом виник

ряд зауважень і запитань. Хотілось би зазначити, що вони не є принциповими і мають тільки рекомендуєчий характер.

В авторефераті не вказано ким рекомендована BBS-шкала, немає посилання на чинний Уніфікований клінічний протокол МОЗ України щодо лікування гострого бронхіту у дітей, не для всіх тест-систем вказані країни-виробники.

В авторефераті та дисертації є стилістичні неточності, зустрічаються орфографічні помилки, описки, не зовсім вдалі вислови, що потребують певної редакторської правки. В окремих таблицях не вказана загальна кількість обстежених дітей в групах та відсутні значення “р”, що в певній мірі, затрудняє інтерпретацію табличного матеріалу. В переліку скорочень відсутні деякі аббревіатури.

З нашої точки зору, у висновках щодо ефективності терапії було б доцільно вказати на скільки відсотків чи у скільки разів кожен варіант удосконаленої терапії є ефективнішим за базисну терапію.

Разом з тим, вищевказане, ні в якій мірі, не знижує загального позитивного враження від дисертаційної роботи, наукове, теоретичне і практичне значення якої цілком очевидне.

Запитання до дисертанта в плані дискусії:

1. Чому у хворих з вираженою секрецією мокротиння і високою концентрацією IFN-гама доцільно призначати рекомбінантний $\alpha 2\beta$ -інтерферон?
2. Який механізм імунотропної дії препарату, що містить пробіотик *B. subtilis*?
- 3.3 Вашої точки зору, чи є необхідність у дітей з рекурентними бронхітами використовувати стандартизовані бактеріальні лізати OM-85 тривало, чи достатньо 10-денного курсу?

ВИСНОВОК

Дисертація Токаревої Наталії Михайлівни “Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей” є самостійним завершеним дослідженням,

в якому є нові науково обґрунтовані дані та опрацьовані розробки, що в сукупності розв'язують і дають нове вирішення актуальної задачі педіатрії – розробці індивідуалізованого лікування гострого бронхіту у дітей, на підставі врахування несприятливого впливу клініко-анамнестичних факторів ризику, особливостей клінічних проявів і відповіді мукозальної імунної системи респіраторного тракту під час захворювання і в повній мірі відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" (затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10.- "Педіатрія".

Завідувач кафедру дитячих і підліткових захворювань
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені
заслужений лікар України
доктор медичних наук, професор



[Handwritten signature]

Бекетова Г.В.

[Handwritten signatures and dates: "Відгук Бекетової Г.В.", "27.11.2019", "27.11.2019"]

Відгук надійшов у спеціалізовану вчену раду Д 26.553.01
"05" 12 2019 р.

Вчений секретар

Квашніна Л.В.

вс 05.12.2019 р.