

ВІДГУК

офіційного опонента д. мед. н. Речкіної Олени Олександрівни на дисертаційну роботу Токарєвої Наталії Михайлівни «Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації

Хвороби органів дихання є однією з найбільш важливих проблем в медицині, оскільки вони традиційно займають провідні позиції в структурі захворюваності, особливо серед дітей. В свою чергу, в структурі захворюваності органів дихання у дітей безумовно домінують гострі респіраторні інфекції (ГРІ). Щорічно в Україні на ГРІ хворіють 10 – 14 млн. осіб, що становить 25 – 30 % усієї та близько 75 – 90 % інфекційної захворюваності. Найчастіше (до 5–7 разів на рік) на ГРІ хворіють діти раннього та дошкільного віку. При цьому у 50,0-70,0 % пацієнтів цієї вікової групи з ГРВІ реєструється гострий бронхіт (ГБ).

За даними різних авторів, розвиток патологічного процесу при ГБ пов'язаний зі зниженням рівня мукозального імунітету та особливостей функціонування як протимікробних пептидів, так і системи інтерферонового захисту. Крім того, особливості перебігу інфекційного процесу при розвитку ГБ тісно пов'язані з напруженістю роботи системи інтерферону.

Особливого значення при вирішенні питання контролю захворюваності на ГРВІ та ГБ у дитячій популяції набувають заходи, спрямовані на пошук дієвих схем раціонального лікування та ведення цих пацієнтів. Різноманітність та мінливість вірусів, проблеми резистентності та низької ефективності лікування сьогодні актуалізують пошук нових дієвих механізмів контролю інфекційного процесу та попередження розвитку важкого та ускладненого перебігу ГРВІ і, насамперед тих заходів, які пов'язані зі знаннями та пошуком нових стратегій лікування, що базуються

на вивченні неспецифічних механізмів та обґрунтування призначення препаратів, дія яких спрямована на відновлення функціонування системи мукозального імунітету та системи інтерферону.

Все вищезазначене свідчить про актуальність теми дисертації і обумовлює необхідність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії 1 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» (номер держреєстрації 0115U000619) та «Генотип – асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем (номер держреєстрації 0118U000629).

Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано вітчизняну та закордонну наукову літературу за темою, що вивчається. Визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Самостійно сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, організовано забір матеріалу для лабораторних досліджень. Дисертантом створена комп'ютерна база даних, самостійно проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написані й оформлені всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації, забезпечено впровадження результатів дослідження в клінічну практику, підготовлено матеріали для публікацій. Дисертація є самостійно виконаною працею автора.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність

Основні положення дисертаційної роботи сформульовані на підставі аналізу достатнього обсягу наукових даних: у роботі використані дані 3362

стандартних історій хвороб дітей, які лікувались в інфекційних відділеннях КЗ «Дніпропетровська ДМКЛ №1» ДОР» впродовж п'яти календарних років з визначенням питомої ваги дітей, госпіталізованих до стаціонару з діагнозом «гострий бронхіт», та дані обстеження 122 дитини віком від 1 до 6 років з верифікованим діагнозом ГБ.

Кількість пацієнтів є достатньою для отримання вірогідних результатів дослідження. Співставлення груп дослідження було адекватним, групування дітей відповідало поставленій меті.

Для досягнення поставленої мети дисертантом використані сучасні високоінформативні лабораторні та інструментальні методи дослідження. Висновки та практичні рекомендації базуються на адекватних методиках статистичної обробки даних, логічно пов'язані зі змістом дисертації, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом визначені клініко-анамнестичні та лабораторні фактори ризику розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років.

Уперше встановлені особливості змін рівня антимікробних пептидів (АМП) у ротоглотковій рідині та сироватці крові при гострому бронхіті у дітей віком від 1 до 6 років, що дозволило доповнити наукові дані щодо патогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Вперше визначено, що у процесі розвитку ГБ у дітей віком від 1 до 6 років відбуваються фазові зміни концентрації лактоферину (LF), дефензину 1-3 (HNP 1-3) та інтерферону (IFN- γ) в ротоглотковій рідині та вмісту IFN- γ та - α у сироватці крові. Доведено патогенетичне значення змін показників мукозального імунітету (LF, HNP 1-3, IFN- γ , IFN- α) у дітей в динаміці перебігу ГБ, а саме встановлено, що рівень вмісту АМП та динаміка змін їх рівня у гострому періоді та у періоді реконвалесценції ГБ зумовлюють особливості клінічної картини та перебіг захворювання.

На підставі вивчення фазових змін концентрації АМП та IFN патогенетично обґрунтована необхідність проведення корекції змін мукозального імунітету у дітей з ГБ.

Проведена оцінка ефективності та обґрунтована доцільність застосування рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону, ОМ-85, *Bacillus subtilis* та сухого екстракту листа плюща звичайного у схемі лікування ГБ у дітей віком від 1 до 6 років

Вперше побудовано математичну модель прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років, що дозволяє виявляти пацієнтів з високим ризиком розвитку даної патології для своєчасного проведення лікувальних заходів.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дисертантом дані на підставі результатів ретроспективного аналізу карт стаціонарних хворих, підтвердили, що найбільш вразливою категорією пацієнтів у структурі госпіталізованих з приводу ГБ є діти віком від 1 до 6 років (до 48,5% всіх звернень).

Показано, що ризик розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей від 1 до 6 років визначають клініко-анамнестичні предикти (перинатальне ураження центральної нервової системи, низька маса тіла при народженні, паління матері), ступінь тяжкості ГБ за показником загальної кількості балів за шкалою BSS та фазові зміни концентрації АМП й інтерферонів, які визначають та обґрунтовують необхідність підсилення саногенезу.

Обґрунтована доцільність включення до схеми лікування дітей віком від 1 до 6 років з ГБ рекомбінантного $\alpha_2\beta$ -інтерферону (INF- $\alpha_2\beta$), *Bacillus subtilis*, ОМ-85 та сухого екстракту листа плюща звичайного дозволяє підвищити ефективність терапії, скоротити тривалість проявів основних синдромів захворювання за шкалою BSS.

Розроблено математичну модель прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років для своєчасного

проведення лікувально-профілактичних заходів та оптимізації маршруту пацієнта на амбулаторному етапі надання медичної допомоги.

Для сімейних лікарів та лікарів-педіатрів розроблено диференційований алгоритм вибору різних лікарських засобів при лікуванні ГБ у дітей від 1 до 6 років.

Практичне значення роботи підтверджується широким впровадженням результатів дослідження в практичну діяльність лікувальних закладів України.

Послідовність викладу та оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота оформлена у вигляді рукопису. За структурою дисертаційна робота Н.М.Токаревої відповідає сучасним вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Загальний обсяг дисертації – 208 сторінок. Дисертація складається з анотації української та англійської мовами, переліку праць здобувача за темою, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 284 джерела, додатків. Роботу ілюстровано 42 таблицями, 11 рисунками та 2 діаграмами.

У розділі «Вступ» послідовно та логічно обґрунтовано актуальність теми, чітко сформульовано мету та завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, відображено наукову новизну та практичну значимість роботи, представлено дані щодо апробації роботи та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях.

У розділі «Огляд літератури» проведено науковий аналіз джерел вітчизняної та зарубіжної літератури стосовно проблеми гострого бронхіту в дитячій популяції, сучасні погляди на лікування цієї нозології.

Детально описано особливості та патогенетичне значення змін таких протимікробних пептидів, як дефензини, лактоферин та системи

інтерферонів і показано що дані різноспрямовані, а публікації щодо динаміки змін вмісту АМП та інтерферонів у ротоглотковому секреті і сироватці крові, у дітей з ГБ є поодинокі. Відмічені дискусійні питання щодо ролі неспецифічних механізмів розвитку та контролю інфекційного процесу на слизових дихальних шляхів при розвитку ГБ у дітей. Глибина літературного пошуку та рівень аналізу є достатніми. Огляд літератури демонструє актуальність обраної теми, її теоретичне і практичне значення.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантом наочно представлено дизайн дослідження, наведено чіткі критерії включення і виключення пацієнтів у дослідження, надано клінічну характеристику дітей, що увійшли до основної групи; детально описано методи, які були використані у роботі. Статистичні методи описані згідно з сучасними вимогами. Методи, що застосовувались, відповідають меті і завданням роботи.

Третій розділ складається з трьох підрозділів, досить великий за об'ємом. В цьому розділі проведений детальний аналіз клінічної характеристики та особливостей перебігу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років, представлені результати динамічного спостереження важкості хворих з ГБ за шкалою BSS.

Висвітлені результати цитоархітектоніки слизової оболонки носової порожнини та лабораторно-інструментальних досліджень з використанням тестів першого рівня при ГБ у дітей.

Окремо представлений ретельний аналіз дослідження імунологічних показників: динаміка змін вмісту γ -інтерферону, лактоферину, дефензину (1-3) у ротоглотковій рідині та вмісту γ -інтерферону сироватці крові у дітей, хворих на гострий бронхіт, від гострого періоду захворювання до періоду реконвалесценції. Для визначення значущих факторів, які були пов'язані з рівнем кожного з показників в ротоглотковій рідині у дітей в динаміці перебігу бронхіту, дисертанткою проведений кореляційний аналіз 87 клініко-анамнестичних та лабораторних показників. Отримані автором результати

кореляційної матриці дозволили відокремити три складові взаємовпливу серед усіх визначальних факторів. По-перше, це залежність вмісту кожного з вищезазначених показників в ротоглотковій рідині у дітей в динаміці перебігу ГБ з анамнестичними чинниками, по-друге – залежність від характеристик клінічної картини та ознак ГБ, і, по-третє – зв'язок з лабораторними даними обстежених дітей.

Дослідження проведені на високому науково-методичному рівні. Отримані дані слугували підтвердженням зниження мукозального імунітету в групі обстежених дітей. Розділ добре ілюстрований, містить цифровий матеріал, який подано у вигляді таблиць.

Четвертий розділ містить клініко-лабораторні та імунологічні результати ефективності застосування в комплексному лікуванні дітей даної вікової категорії з гострим бронхітом препаратів - рекомбінантного інтерферону, пробіотиків, бактеріальних лізатів та сухого екстракту листа плюща з метою відновлення показників неспецифічного імунітету. На основі проведеного узагальнення результатів дисертанткою розроблений алгоритм диференційованого вибору медикаментозного препарату щодо підсилення саногенезу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років з метою попередження його тривалого перебігу. За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я вище наведеного алгоритму дій лікаря при необхідності підсилення стандартної терапії ГБ у дітей ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату визначена на рівні 75,0 -86,0 %.

У п'ятому розділі на основі отриманих клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних та імунологічних даних дисертантом побудовано зручну для застосування в практичній медицині математичну модель, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку тривалого перебігу гострого бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років. На клінічних прикладах продемонстровано її ефективність.

Простота у використанні, а також високі показники валідності розробленої математичної моделі дозволяють рекомендувати її в практичній діяльності сімейних лікарів та педіатрів для виділення контингенту дітей, у яких існує загроза розвитку тривалого перебігу захворювання та своєчасного призначення раціональної профілактики та терапії.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить змістовний, глибокий аналіз проведених досліджень, узагальнює отримані результати, здійснює співставлення результатів власних досліджень з існуючими сучасними даними по проблемі.

Виходячи з отриманих результатів дослідження, дисертанткою було сформульовано 9 висновків і 3 практичні рекомендації. Висновки дисертації повністю відповідають меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертанткою дослідження.

«Список літератури» за кількістю та назвами наведених праць відповідає темі дисертації.

У цілому за оформленням дисертація відповідає всім вимогам до дисертацій, які висуває МОН України.

Автореферат є віддзеркаленням дисертаційного дослідження, де в достатньому об'ємі й чітко відтворені основні матеріали і положення дисертації, її актуальність і новизна, практична значимість роботи і впровадження результатів дослідження у практику, викладені висновки і практичні рекомендації, публікації. Автореферат написаний у відповідності із змістом дисертаційної роботи і також відповідає вимогам МОН України.

Повнота викладення основних наукових положень, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, із яких 8 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. Зареєстровано 1

галузеве нововведення та видано інформаційний лист «Оптимізація лікування дітей раннього віку з гострим бронхітом та порушенням стану мікробіоценозу слизових верхніх дихальних шляхів».

Публікації цілком висвітлюють зміст дисертації і заслуговують позитивної оцінки.

Матеріали роботи були широко представлені на науково-практичних конференціях різного рівня.

Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації

Принципових зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи і автореферату немає, але разом із загальною позитивною оцінкою необхідно вказати на окремі її недоліки, які не впливають на якість наукового дослідження, а саме: зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки; третій розділ перевантажений великими таблицями.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на В процесі рецензування виникли запитання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. В чому особливість запропонованих Вами та впроваджених в практику персоніфікованих підходів застосування певних препаратів для покращення саногенезу гострого бронхіту у дітей?

2. Доцільно використовувати запропоновану Вами схему диференційованого призначення препаратів у дітей, хворих на гострий бронхіт, у випадках, тільки коли є ризик розвитку тривалого перебігу захворювання чи при простому гострому бронхіті також?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Токарєвої Наталії Михайлівни на тему «Особливості мукозального захисту при гострих бронхітах у дітей» є завершеним науковим дослідженням, що має науково обґрунтовані

результати та вирішує актуальне завдання сучасної педіатрії щодо підвищення ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку затяжного бронхіту у дітей віком від 1 до 6 років на підставі вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу бронхітів та факторів мукозального захисту.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.10 – педіатрія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01.

За рівнем досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота Н.М.Токаревої повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Офіційний опонент

завідувач відділення дитячої

пульмонології та алергології

ДУ «Національний інститут фізіатрії і

пульмонології ім. Ф. Г. Яновського

НАМН України»,

д. мед. н., стар. наук. співроб.



О. О. Речкіна