

ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Одинця Юрія Васильовича на дисертацію Ткаченка Вячеслава Юлійовича «Удосконалення тактики ведення дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту на підставі вивчення імуні-морфологічних особливостей патології носоглотки», подану для офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Актуальність теми важко переоцінити, оскільки респіраторні захворювання в структурі захворюваності дітей займають перше місце та становлять в середньому 52% серед реєстрованих хворих в Україні. Істотне місце в структурі захворюваності займають хвороби органів дихання і в нашому регіоні, складаючи 39,54% і 42,22% в 2015р. і 2016р. відповідно. В Україні гострі респіраторні захворювання становлять 25-30% всієї і близько 75-90% інфекційної захворюваності. Значну питому вагу при цій патології складають діти, які мають від 6 до 8 епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів в рік, а дорослі - в середньому 2-3 епізоди. Вражаючи велику кількість населення навіть в міжепідемічний період, а тим більше в епідемічному сезоні, що призводить не тільки до порушення здоров'я, розвитку нерідко ускладнень аж до несприятливого, смертельного результату, але і до фінансово економічних втрат сім'ї, населення і держави в цілому. Так, за даними МОЗ України, в минулому сезоні (осінь - весна 2016-2017 років) на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції перехворіли 6,2 млн. українців, що становить майже 15% від усього населення. При цьому в країні померло від грипу 31 особа.

Значимість актуальності даної теми зростає з урахуванням того, що патогени, як правило, віруси викликають запалення слизової оболонки і лімфоїдної тканини респіраторного тракту. В результаті чого елементи

лімфоїдної тканини на слизовій оболонці носоглотки і скупчення її у вигляді лімфоглоткового кільця Пирогова активуються, гіперплазуються, формуючи її відповідь на патоген, внаслідок чого нерідко вичерпують свої компенсаторні можливості, стаючи при цьому місцем локалізації інфекції. У підсумку - зниження місцевого і загального імунітету і формування частих повторних респіраторних захворювань і їх ускладнень і, крім того, лімфоїдна тканина носоглоткової області стає джерелом інфекції, причетної до розвитку імунозапальних і імунокомплексних захворювань, таких як гостра ревматична лихоманка і неревматичний міокардит, імунокомплексний гломерулонефрит, ювенільний ревматичний артрит і ін. І тут виникає нова проблема у клініцистів - прийняття тактичних рішень щодо оцінки ролі лімфоглоткового кільця як представника специфічного і неспецифічного захисту організму, або як джерело інфекції. Слід визнати, що підходи до прийняття такого рішення, як серед клініцистів, так і серед практичних лікарів до цих пір далеко не однозначні. Одні є прихильниками консервативного лікування, інші прихильниками радикального підходу - оперативного видалення піднебінних і \ або глоткової мигдалин. З урахуванням викладеного визнаю, що дисертаційну роботу здобувача, присвячену удосконаленню тактики ведення дітей з рекурентними запальними захворюваннями носоглотки на підставі вивчення імуноморфологічних особливостей патології носоглотки і напрацювання профілактично-реабілітаційних заходів після аденотомії шляхом розробки алгоритму прогнозування та корекції клініко-лабораторних та імунних порушень, слід визнати актуальною з наукової точки зору і відповідаючою нагальним питанням практичної охорони здоров'я.

Зв'язок дослідження з державними та галузевими науковими програмами.

Робота Ткаченка В.Ю. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Особливості

формування, розвитку та контролю нейро-ендокринних і імунних механізмів запального процесу різного генезу при соматичних захворюваннях у дітей» (№ державної реєстрації 0113U001609).

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів.

Виділено особливості клінічних проявів рекурентних респіраторних захворювань у дітей з гіперплазією лімфоноутворювального кільця (ГЛГК), у дітей після аденоїдотомії і у дітей без ГЛГК і без аденоїдотомії, зокрема, діти з проявами респіраторного захворювання на тлі гіпертрофії лімфоноутворювального кільця частіше мають прояви тривалої назальної обструкції, нічного або періодичного кашлю, слизово-гнійні виділення з носа, хрипіння під час сну, головний біль, а діти після аденоїдотомії в ранньому віці частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, мають рекурентні інфекції у членів сім'ї. Встановлено несприятливий вплив ряду перинатальних факторів (прийом антибіотиків вагітною, тривалий безводний період, асфіксія 1-2 ст. під час пологів) на формування у дітей гіперплазії лімфоноутворювального кільця, а на розвиток ГЛГК і аденоїдитів - епізодів внутрішньоутробного інфікування, частих ГРЗ у вагітних. Встановлено особливості цитологічної картини слизової оболонки носа у дітей з гіперплазією лімфоноутворювального кільця, до яких відносяться зменшення на 1/4 випадків дистрофії назального епітелію зі збільшенням на 18,6% еритроцитів на поверхні слизової з ознаками нейтрофільного запалення інфекційної природи на тлі зменшення на 1/3 кількості лімфоцитів без різниці в результатах мікробіологічних даних дослідження носоглотки. Охарактеризовані і доповнені дані щодо гістоморфологічної структури віддаленої аденоїдної тканини у дітей з повторними захворюваннями носоглотки з притаманними для неї збільшенням відносної і абсолютної площі вторинних фолікулів і відносної площі парафолікулярної лімфоїдної тканини зі зменшенням протяжності зони лімфоепітеліального симбіозу. Доведено, що у дітей з рекурентними захворюваннями після аденоїдотомії частіше реєструється, в порівнянні з дітьми з гіперплазією лімфоноутворювального кільця, достовірне зниження показників

індексу завершеності фагоцитозу (на 15%), стимульованого НСТ-тесту (на 18,6%) і його індексу (на 26%), сироваткового і секреторного IgA, вмісту інтерферону- γ (на 25%) в сироватці крові. Визначено прогностичну ймовірність шляхом оцінки співвідношення шансів порушення фагоцитозу клітинного і гуморального ланок імунітету з погіршенням перебігу рекурентних захворювань при видаленні аденоїдів у дітей з гіперплазією лімфоглоткового кільця, а у дітей з видаленими аденоїдами - високого ризику дистрофії і мікробного забруднення назального епітелію, що свідчить про доцільність відновлення зон лімфоепітеліального симбіозу і індуктивних характеристик лімфоїдної тканини глотки.

Науково обґрунтовані два напрямки лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними захворюваннями на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця і у дітей після аденотомії, що включають комплекс санаційно-протизапальних заходів і комплекс епітеліорегенераторних і імунолімфотропних заходів у дітей першої і другої груп, відповідно. Пріоритетність останніх захищена Патентом України на корисну модель.

Практична значимість роботи. Викладеним обґрунтовується і практична значущість роботи. А якщо до цього додати, що практичній охороні здоров'я розроблений конкретний план прогнозування ризику несприятливого перебігу рекурентних захворювання на тлі ГЛГК і після аденотомії і, крім того, що ще більш значуще, конкретний комплекс оздоровчо-протизапальних і епітеліорегенераторних і імунолімфотропних заходів з визначенням переліку препаратів, дози, кратності і тривалості їх застосування, способів введення, то практична значущість дослідження представляється досить вагомою.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків дисертанта базується на достатній кількості клінічних спостережень в динаміці (180 дітей у віці від 6 до 12 років, з них 60 дітей склали групу з рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця, 60 дітей - групу з аналогічними захворюваннями

після аденотомії і 60 дітей з епізодичними гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів без гіперплазії лімфоїдного кільця, склавши, по суті, групу порівняння. Завдання дослідження повністю відповідають меті і були вирішені за допомогою адекватних, інформативних, сучасних: клініко-анамнестичних, лабораторних (визначення НСТ-тесту спонтанного та стимульованого, фагоцитарного числа та індексу завершеності фагоцитозу); імунологічних (визначення показників клітинної ланки методом імунофенотипування на цитофлуометре BD FACSCalibur (США) і методом прямого розеткоутворення за допомогою моноклональних антитіл до CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD19 +, CD25 +, CD95 + (виробництво Вітебського медичного університету, Білорусь); імуноферментних (на фотометрі - аналізаторі SUNRISE «TECAN», Австрія), з використанням ІФА тест - систем «гамма-ІФН-ІФА», «альфа ФНО-ІФА», «sIg A ІФА» (ЗАТ «Вектор - Бест», Росія) і кількісне визначення IgA, IgG, IgM в плазмі крові); бактеріологічних (мікробіологічне дослідження носа з використанням різних агарів) - кров'яний агар Колумбійський (BioMerieux, Франція), хромогенний агар (BioMerieux, Франція), селективний шоколадний агар (BioMerieux, Франція), визначення гемофілів, виду грибів з використанням скрип-систем API ID (BioMerieux, Франція), з характеристикою етіологічної значущості виділеного мікроорганізму за кількістю - етіологічно значущим була наявність III ступеня (понад 10⁴ КУО / мл) або IV ступеня росту (10⁵ КУО / мл) з визначенням видів грампозитивних та грамнегативних бактерій (стрептококи, стафілококи, ентеробактерії та ін.) на бактеріальному аналізаторі VITEK 2 COMPACT (BioMerieux, Франція), використовуючи програмне забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic, а також цитоморфологічного аналізу слизової оболонки носа і морфологічного дослідження видалених аденоїдів з визначенням площі морфофункціональних компартментів глоткової мигдалини, а також площ вторинних фолікулів з використанням комп'ютерної програми аналізу зображень ImageJ і додавання Leica Application Suite 3.6 на гістопрепаратах

при збільшенні 50) методів дослідження. Вражає досить широке коло різних методів і методик, використаних для вирішення поставлених завдань і мети роботи.

Приємно вражає ретельна і вдумлива математична обробка отриманих даних з використанням непараметричного кутового критерію Фішера для зіставлення двох вибірок по частоті, а для оцінки сили і напрямку зв'язку між двома ознаками - метод рангової кореляції Спірмена. Прогнозування подальшого стану дитини оцінювалося за показниками відносин шансів, а прогноз ризику формування досліджуваних порушень - за показниками відносного ризику. Таким чином, приходжу до висновку, що рецензована робота відноситься до розділу методологічно і методично правильно проведеного дослідження, основні положення і висновки якого впливають з наукових результатів і достатньо обґрунтовані фактичним матеріалом і ретельним математичним аналізом. Правда, в тестовому викладі результати аналізу кутового критерію Фішера і ймовірностей p в якості критичних значень здобувач подав у декілька некоректному вигляді, приводячи один більший або менший знак в % і показник p (зазвичай наводиться обидва порівнюваних показника, потім вказують результати p). Однак, це зауваження ні в якій мірі не ставить під сумнів висновки здобувача щодо достовірності тих чи інших показників, оскільки в таблицях вказані результати однієї і другої групи, зазначено кількість спостережень (n) і, отже, при перевірці показника « p » він завжди збігається з висновками автора.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Рецензована робота побудована за традиційним принципом, за звичайним планом. Представлена на 148 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, розділу «огляд літератури», 4 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і переліку 186 використаних літературних джерел (з них кирилицею - 40, латиницею - 146).

У вступі обґрунтовано доцільність проведеного дослідження, сформульовані його цілі і завдання роботи, новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача при виконанні дослідження.

У розділі «огляд літератури» здобувачем критично проаналізовано значну кількість літературних джерел з істотною шириною і глибиною наукового пошуку, про що свідчить хоча б те, що вказівки на літературні джерела закордонних авторів складають 78,5% від усіх опрацьованих літературних даних. Характер поданого огляду літератури дає уявлення про нього, як про сформованого професіонала, який вміє критично і аналітично мислити, виділити доведені і слабо освічені (і не вирішені) питання даної проблеми. Розділ 2, присвячений обсягу клінічного матеріалу і методів дослідження, детально характеризує методи дослідження і статистичні прийоми обробки отриманого цифрового матеріалу. У третьому розділі надана загальна характеристика клінічних спостережень, аналіз преморбідного фону коморбідних станів, клініко-лабораторна характеристика хворих на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів на тлі ГЛГК і у дітей з аденомією в анамнезі. У четвертому розділі роботи представлені особливості стану місцевого та загального (клітинного, гуморального) імунітету і фагоцитарної його ланки у спостережуваних груп хворих в період соматичного благополуччя, детально охарактеризована гістоморфологічна картина лімфоїдних структур носоглотки на матеріалах віддалених аденоїдів у спостережуваних дітей другої групи, майстерно проаналізовані кореляційні взаємозв'язки показників цитоархітектоніки слизової оболонки носа і цитоморфологія лімфоїдної тканини глоткової мигдалини. П'ятий розділ представлений особливо цікаво, в якому показані розроблені критерії прогнозу ризику розвитку імунних порушень в залежності від стану лімфоїдних структур глоткового кільця, а також в катамнезі через 6 місяців. На високому професійному рівні проаналізовано

результативність науково обґрунтованих і проведених автором санаційно-протизапальних, епітеліорегенераторних і імунолімфотропних заходів.

Аналіз і обговорення результатів дають повне уявлення про проведене дослідження, його теоретичне і практичне значення.

Висновки і практичні рекомендації логічно випливають з результатів роботи, відповідають її меті та завданням. Фактичний матеріал добре систематизований. Робота ілюстрована 35 таблицями та 5 рисунками.

Повнота викладених матеріалів дисертації в друкованих працях та авторефераті.

Автореферат дисертації відображає її основні положення і містить всі необхідні розділи відповідно до вимог ВАК МОН України. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 8 статей у журналах (6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, одна стаття в моноавторстві, одна стаття в іноземному фаховому журналі), 1 деклараційний патент України на корисну модель, 3 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

Перераховані наукові видання в повній мірі відображають основні положення дисертації.

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту.

У мене немає принципів зауважень щодо роботи, а щодо викладу статистичних результатів за критерієм Фішера при зіставленні двох вибірок я вже висловив раніше. Разом з тим в процесі рецензування цього дослідження виник ряд питань уточнюючого або дискусійного характеру:

1. Група гострих респіраторних хвороб різноманітна. Це риніт, фарингіт (ринофарингіт), тонзиліт (тонзилофарингіт), синусит, гострий середній отит, епіглотит, ларингіт, гострий бронхіт (простий, обструктивний бронхіт, бронхіоліт і ін.). Чи спостерігали Ви якусь різницю при гіперплазії лімфоїдного кільця або після аденотомії у дітей в переважанні будь-якої нозоформи по її частоті, перебігу, розвитку ускладнень?

2. За підсумками Ваших досліджень прихильником якого виду лікування Ви є - консервативного чи оперативного. Це безальтернативний вибір або є альтернативні підходи? Скажімо, при обтяженій спадковості, преморбідних станах, безперервно-рецидивуючому перебігу гострої ревматичної лихоманки, утрудненні в пригніченні активності запального процесу в організмі в зв'язку з наявністю хронічного вогнища інфекції в ротоносоглотці.
3. Які критерії, коли глоткова або піднебінні мигдалини перестали виконувати захисні функції і перетворилися на осередок інфекції.

У роботі зустрічаються окремі неваді вирази, відхилення від стандартів в побудові деяких таблиць і оформленні літературного покажчика, однак це не має принципового значення і не знижує загальної позитивної оцінки дослідження.

Рекомендації по використанню дисертаційного дослідження в практиці.

Запропоновані автором практичні рекомендації, виявлення щодо формування ризику порушень фагоцитозу, клітинного і гуморального імунітету при вирішенні питання про аденотомію у дітей з гіперплазією лімфоглоткового кільця і, отже, можливість погіршення перебігу рекурентних захворювань респіраторного тракту, а у дітей з видаленими аденоїдами - високого ризику дистрофії і мікробного забруднення назального епітелію, а також розроблені комплекси санаційно-протизапальних, епітеліорегенераторних і імунолімфотропних заходів для дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця і видаленими аденоїдами, відповідно, доцільно впровадити в практику роботи педіатрів, дитячих пульмонологів, дитячих оториноларингологів дитячих поліклінік і дитячих стаціонарів. Вони також можуть бути використані при підготовці лікарських кадрів і підвищенні кваліфікації педіатрів, дитячих пульмонологів, дитячих оториноларингологів.

Висновок.

Дисертація Ткаченка Вячеслава Юлійовича «Удосконалення тактики ведення дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту на підставі вивчення імуні-морфологічних особливостей патології носоглотки» є завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною під керівництвом доктора медичних наук., професора Овчаренка Леоніда Сергійовича, в якій на підставі виконаних автором досліджень сформульовані і обґрунтовані наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як рішення однієї з важливих завдань в області педіатрії - удосконалення особливого спостереження і ведення хворих з рекурентними гострими респіраторними захворюваннями у дітей на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця і після аденотомії і розробки науково обґрунтованих комплексів санаційно-протизапальних, епітеліорегенераторних і імунолімфотропних терапевтичних заходів.

У широкому плані вивчені особливості клінічних проявів і частоти рекурентних респіраторних захворювань у дітей на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця і після аденотомії, визначено характер місцевих факторів захисту і гуморальних, клітинних ланок імунітету, інтерферонів та імуноглобуліну А в їх взаємозв'язку і в залежності від цитологічної картини слизової оболонки носа і гістоморфологічної структури віддаленої глоткової мигдалини. Науково розроблені прогностичні критерії ризику несприятливого перебігу рекурентних захворювань органів дихання на тлі гіперплазії лімфоглоткового кільця і після аденотомії, що послужили підставою для розробки та апробації комплексу реабілітаційних превентивних заходів, які показали свою ефективність і пріоритетність яких захищена патентом України в 2017 році.

Отримані автором дані мають важливе наукове і практичне значення.

Запропоновані автором рекомендації впроваджені в роботу дитячої міської клінічної лікарні №1 та дитячої міської поліклініки №1 м Запоріжжя, Запорізької обласної дитячої клінічної лікарні. Основні теоретичні та

практичні рекомендації впроваджені в педагогічний процес кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії Запорізької медичної академії післядипломної освіти. Все вищевикладене дає підставу вважати, що рецензована робота «Удосконалення тактики ведення дітей з рекурентними захворюваннями респіраторного тракту на підставі вивчення імуноморфологічних особливостей патології носоглотки», відповідає вимогам пункту 11 «Порядок присудження наукових ступенів», затверджених постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 і від 19.08.2015 року №656 що пред'являються до кандидатських дисертацій, а автор роботи, Ткаченко Вячеслав Юлійович, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент
професор кафедри педіатрії №2
Харківського національного медичного
університету, д. мед. н., професор



Одинець Ю.В.