

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедрою поліклінічної педіатрії Харківської медичної академії післядипломної освіти Цодікової Ольги Анатоліївни на дисертаційну роботу Бородіної Ольги Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей на підставі визначення цитокінового профілю та рівня фізичного розвитку», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

### Актуальність обраної теми.

Пневмонія є найбільш поширеною хворобою органів дихання, яка і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою педіатрії. Серед інфекційних захворювань саме пневмонія є найчастішою причиною летальності дітей, забираючи щороку приблизно 1,8 млн життів (смертність від негоспітальних пневмоній у дітей в економічно розвинених країнах світу складає 13,1 на 100000 дитячого населення). Незважаючи на успіхи дитячої пульмонології, перебіг негоспітальних пневмоній у дітей часто супроводжується ускладненнями (плеврит, емпієма, легенева деструкція, пневмоторакс), а в разі недостатності імунної відповіді на запальний процес в легенях - закінчується летальністю.

При пневмонії має місце зниження місцевих факторів імунного захисту, а також концентрації бактеріальних антитіл. У разі затяжного перебігу пневмоній спостерігається зниження рівня гуморальних імунних факторів – Ig A, M, G. Сьогодні відомо, що в патогенезі запалення, зокрема пневмонії, бере участь безліч про- та протизапальних цитокінів, співвідношення між якими може мати вирішальне значення на результаті хвороби. Існує також низка невирішених проблем, пов'язаних із особливістю перебігу даного захворювання на фоні відхилень фізичного розвитку дитини.

Саме цим актуальним питанням присвячена дисертаційна робота Бородіної Ольги Сергіївни, яка поставила за мету удосконалення прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії (ННП) у дітей на підставі визначення цитокінового профілю та рівня фізичного розвитку (ФР).

**Зв'язок теми дисертаційної роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана відповідно плану НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету на тему: «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних екологічних умовах» (номер державної реєстрації 0114U003393).

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Кількість спостережень, репрезентативність груп порівняння (під спостереженням було 172 дитини, віком 3-14 років) є достатніми для обґрунтування висновків. Важливо, що для реалізації поставленої мети, дослідження було забезпечено широким обсягом клінічного матеріалу.

Показники рівню цитокінів було порівняно з даними обстеження 21 практично здорової дитини (контрольна група), за віком і статтю групи були репрезентативними.

Верифікація діагнозу проводилася за сучасними методиками. Дизайн дослідження не викликає зауважень.

Дослідження проводили у дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію в періоді гострих прояв захворювання, терапія проводилася згідно сучасних протоколів лікування, з урахуванням рівня фізичного розвитку дитини.

У роботі із застосуванням пакету програм наукової статистики було використано низку сучасних методів статистичної обробки та математичного аналізу. Використовували такі методи статистичної обробки, як неоднорідна послідовна процедура Вальда - Генкіна, метод непараметричної статистики,

тест Уїлкоксона, критерії Манна-Уїтні, кореляційний аналіз з використанням критеріїв Спірмана та інші. Представлені дисертантом завдання адекватні методикам й успішно вирішені в повному обсязі.

Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики, викладених у сучасних міжнародних та вітчизняних документах з біомедичних досліджень.

Таким чином, поставлені дисертантом задачі щодо прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей на підставі визначення цитокінового профілю та рівня фізичного розвитку виконані сучасними й адекватними методами на значному фактичному матеріалі з достатнім ступенем достовірності для висновків.

**Наукова новизна, теоретичне значення отриманих результатів дослідження.**

Результати дослідження стали підставою для теоретичного обґрунтування шляхів удосконалення прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії (ННП) у дітей з різним рівнем ФР. Це дозволило поглибити знання механізмів формування гострого запального процесу при ННП у дітей з різним рівнем ФР та цитокінового реагування на запалення на різних етапах захворювання, на підставі вивчення взаємозв'язку клінічних проявів захворювання з показниками вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 в сироватці крові.

Здобувачем було доведено взаємозв'язок про- та протизапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4) з рівнем фізичного розвитку хворих на ННП дітей.

Розкрито один із можливих механізмів формування неадекватної відповіді на запалення в легенях у дітей з ННП, які мають дефіцит маси або надлишкову масу тіла, на тлі вираженого дисбалансу між про- (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) і протизапальними (ІЛ-4) цитокінами.

У дисертаційній роботі є наукові факти, що одержані вперше. Так, за результатами гендерних відмінностей перебігу ННП в гострому періоді захворювання, вперше було характеризовано залежність від показників індексу маси тіла. Вперше було запропоновано і спосіб прогнозування тривалості перебігу ННП у дітей з різним рівнем фізичного розвитку за допомогою визначення ендоморфного показника та абсолютної кількості жирової компоненти (підтверджено державним патентом України на корисну модель).

Проведені дослідження дозволили визначити прогностичні предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку. Отримані дані дозволили обґрунтувати напрямки вдосконалення прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей.

Автором науково доведено ефективність застосування ендоморфного показника та абсолютної кількості жирової компоненти при прогнозуванні тривалості перебігу ННП у дітей з різним рівнем ФР, які перебувають в лікарні.

#### **Теоретичне і практичне значення дослідження.**

Представлено клініко-імунологічні особливості ННП у дітей з різним рівнем фізичного розвитку, визначено об'єктивні критерії для прогнозування перебігу захворювання. Це дозволяє удосконалити прогнозування перебігу захворювання тим самим зменшити частку випадків із несприятливим результатом хвороби.

Запропонований автором спосіб прогнозування тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку дозволяє практикуючим лікарям оптимізувати обсяг надання медичної допомоги дітям в амбулаторії та стаціонарі, а також зробити більш ефективними статистичні показники лікарні (оберт ліжка, тривалість перебування хворих на ліжку та ін.).

**Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.**

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 6 статей: 5 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (3 статті опубліковано автором одноосібно), 1 стаття в іноземному журналі, який індексується в базі SCOPUS, 1 державний патент на корисну модель та 11 тез у матеріалах міжнародних та вітчизняних наукових форумів. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я, навчальний процес.

#### **Оцінка змісту дисертації.**

За обсягом і структурою дисертаційна кваліфікаційна робота Бородіної Ольги Сергіївни в цілому відповідає сучасним вимогам. Робота викладена на 186 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, списку публікацій здобувача, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (307 найменувань), з них кирилицею - 205 , латиницею - 102 . Робота містить 42 таблиці та 18 рисунків.

У **вступі** обґрунтовано напрям роботи, актуальність теми дослідження. Автором чітко сформульовано мета та завдання роботи. Відображено наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі (літературному огляді)**, що складається із 19 сторінок, дисертантом наведено дані щодо етіології, патогенезу, клінічних особливостей перебігу ННП, ролі маркерів запалення в патогенезі пневмонії, а також розробки можливостей прогнозування ймовірних віддалених наслідків перебігу цього захворювання. Літературний огляд носить аналітичний характер, в ньому використано сучасні джерела (за останні 5-10 років), що

свідчить про глибину пошуку. Огляд літератури завершується резюме, в якому обґрунтовано напрям дослідження.

У розділі 2 «Об'єкт та методи дослідження» автором представлено дизайн дослідження, який включав етапи проведення клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Наведено дані про розподіл обстежених осіб на клінічні групи, їх клініко-лабораторну характеристику, надано опис основних методів дослідження, зокрема методу дослідження цитокінової активності.

Перелічено сучасні методи статистичної обробки, які відповідають визначеним завданням і дозволяють провести аналіз отриманих результатів.

У розділі 3 «Клінічні особливості та імунно-патогенетичні механізми перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку» наведено клініко-анамнестичну, лабораторну характеристику хворих на ННП з різним рівнем ФР.

Дисертантом проведено глибокий аналіз клінічних проявів у залежності від рівня фізичного розвитку на всіх етапах спостереження (на початку захворювання і в умовах стаціонару), проаналізовано анамнестичні дані хворих.

Встановлено, що в разі виникнення ННП у дитини з відхиленнями рівня ФР клініко-лабораторні характеристики та перебіг захворювання суттєво відрізняються від тих хворих, хто має середні показники ФР. При відхиленнях рівня ФР клініка ННП характеризується схильністю до несприятливого перебігу, дитина більш тривале перебуває у стаціонарі.

Розділ ілюстровано таблицями, діаграмами, наведено 2 клінічні випадки, наприкінці наведено резюме.

За викладеними у розділі результатами опубліковано 15 наукових праць, в тому числі 4 статті.

У розділі 4 «Предиктори тривалості перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей з різним рівнем фізичного розвитку», Автором на підставі математичного аналізу клініко-анамнестичних,

лабораторно-інструментальних показників, визначено предиктори тривалості перебігу ННП. Визначення предикторів проводили шляхом розподілу всіх ознак на градації з подальшим визначенням прогностичних коефіцієнтів та інформативних показників. Розділ доповнено таблицями, діаграмами і прикладами, завершується резюме.

За викладеними у розділі результатами опубліковано 3 друковані праці (2 статті та 1 державний патент України на корисну модель).

**Розділ «Аналіз та узагальнення результатів»** написаний за традиційним принципом. Обговорення отриманих результатів обґрунтоване власним баченням одержаних результатів. У цьому розділі достатньо повно обговорені результати роботи, глибоко проаналізовано власні дані у співставленні із літературними джерелами.

Висновки логічно витікають із аналізу результатів власних досліджень, а практичні рекомендації чіткі та обґрунтовані. Робота написана грамотно, українською літературною мовою, добре сприймається.

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи немає.

У дисертаційній роботі є поодинокі стилістичні та граматичні помилки, переважно технічного характеру. Зазначені зауваження не зменшують наукову і практичну цінність дисертації і не є принциповими.

Під час вивчення змісту дисертаційної роботи виникли наступні запитання, на які в якості дискусії бажано отримати відповідь:

- 1. Які критерії застосовувалися для відміни антибіотиків у дітей з ННП? Яка тривалість антибактеріальної терапії була в разі надлишкової маси тіла?*
- 2. Чи одержано у хворих на ННП дітей вірогідні взаємозв'язки за наступними параметрами: жирною компонентою за ендоморфним показником ( $M_{ЖТ}$ ), абсолютною кількістю жирної компоненти ( $M_{ЖА}$ ) та цитокіновою відповіддю на запальний процес в легенях. Якщо так, поясніть це с позицій патогенезу.*

3. Яку схему заходів можна запропонувати лікарям-педіатрам або сімейним лікарям при спостереженні пацієнтів з відхиленнями рівня ФР, хворих на ННП?
4. Чи спостерігалась у пацієнтів з ННП, що мають різний рівень ФР, значна втрата рідини? Якщо так, в яких саме групах, як проводили корекцію?

### ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Бородіної Ольги Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу негоспітальної неускладненої пневмонії у дітей на підставі визначення цитокінового профілю та рівня фізичного розвитку», представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття вченого звання кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, є завершеною кваліфікаційною науково - дослідною працею.

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, обсягом і методологічним підходом до проведення дослідження, теоретичною та практичною цінністю, дисертаційна робота відповідає вимогам п. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор - Бородіна Ольга Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент, завідувач кафедри  
поліклінічної педіатрії Харківської медичної  
академії післядипломної освіти,  
д.мед.н., професор

Підпис  А. Цодікова  
Вчений секретар

