

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Кузнєцова Сергія Володимировича на дисертаційну роботу Барчан Ганни Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей», що подана до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 - педіатрія

Актуальність дослідження не визиває сумніву, оскільки захворювання органів дихання у дітей залишаються актуальною проблемою педіатрії, особливе місце серед них посідають рекурентні респіраторні захворювання (РРЗ), а повторні їх епізоди, особливо на тлі залишкових змін, можуть мати затяжний перебіг та сприяють формуванню хронічних захворювань респіраторної системи. При цьому, часто невиправдане призначення антибіотиків призводить до вироблення резистентності умовнопатогенних мікроорганізмів, які входять до мікробіоти людини, порушує нормальний баланс мікрофлори, полегшуючи колонізацію патогенами; економічні наслідки РРІ, також, значні для систем охорони здоров'я. Питома вага РРЗ у загальній структурі поширеності респіраторних захворювань сягає 58,0 %, а підвищена частота респіраторних інфекцій розглядається як прояв формування у дітей несприятливих загальних неспецифічних адаптаційних реакцій.

Удосконалення прогнозування, діагностики та лікування дітей а також попередження рецидивів з РРЗ, безперечно, є актуальним.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконані у межах НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних екологічних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393) і кафедри поліклінічної педіатрії ХМАПО «Медико-біологічні та клінічні аспекти формування стану здоров'я дітей в умовах коморбідності» (№ державної реєстрації 0117u000588).

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, відповідає вимогам, зокрема, на етапі планування дослідження із застосуванням принципів та методів доказової медицини, обґрунтовано необхідний обсяг спостережень (розрахована мінімально-необхідна кількість осіб для забезпечення репрезентативності). При виконанні дослідження автором обґрунтовано використані адекватні статистичні методи та методи клінічної інформатики, що дозволило забезпечити різнобічний аналіз отриманих у дослідженні даних. Логіка статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної статистики. Дисертаційна робота виконана на належному методичному та методологічному рівні. В дисертації реалізовані поставлені мета та задачі, науково обґрунтовані висновки і практичні рекомендації, що цілком логічно випливають із отриманих результатів. Перелічене забезпечило необхідний рівень обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у розширенні існуючих уявлень щодо прогностичного значення конституційно-біологічних маркерів, включаючи гармонійність структури маси тіла, та вісцерально-функціональних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в оцінюванні ризику рекурентних респіраторних інфекцій. Вперше виявлено комплекси діагностично значимих конституційно-біологічних та вісцерально-функціональних маркерів у якості критеріїв та розроблено алгоритм прогнозування рекурентних респіраторних інфекцій у дітей.

Вперше виділено синдромокомплекси для прогнозування рекурентних респіраторних інфекцій: синдром диспластикозалежної дизморфії у $(63,0 \pm 5,0) \%$ дітей, вісцерально-функціональний синдром у $(28,3 \pm 4,7) \%$ дітей та синдром стато-локомоторних порушень у $(46,7 \pm 5,2) \%$ дітей. З'ясовано, що імунна система при рекурентних респіраторних інфекціях характеризується змінами на рівні Т-, В- та фагоцитарного ланцюгів, зокрема: зменшенням пито-

мої ваги $T_{акт}$ (на 15,4 %) , CD_3+ (на 11,9 %) , CD_4+ лімфоцитів (20,8 %) , на тлі зниження їх функціональної активності та, за наявності недиференційованої дисплазії сполучної тканини, додатковим зменшенням кількості $T_{акт}$ (на 15,5 %) , CD_3+ (на 8,3 %) , CD_4+ лімфоцитів (на 9,4 %).

Виявлено, що за умов недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями: має місце зростання абсолютної кількості (на 37,1 %) та питомої ваги (на 33,1 %) $CD_{19}+$ лімфоцитів, зменшення рівня сироваткових імуноглобулінів класів А (на 26,7 %) та М (на 60,1 %) та sIgA (на 58,8 %) у порівнянні з показниками дітей з рекурентними респіраторними інфекціями без недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Доведено, що фагоцитарний ланцюг імунної системи за умов недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями характеризується достовірним зменшенням ФЧ (на 39,9 %) та ФІ (на 46,4 %) , а також зростанням спонтанного (на 19,7 %) і зменшенням (на 27,7 %) індексу стимуляції НСТ - тесту. Доведено, що рівень киснезалежної метаболічної активності лейкоцитів у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями визначається наявністю у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Складені формули розладів імунної системи при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їх перебігу на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Доведено, що мішені корекції імунної системи фітоніринговим імуномодуляційним препаратом у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями, залежно від наявності / відсутності недиференційованої дисплазії сполучної тканини - відрізняються. При помірних порушеннях імунної системи (що має місце при рекурентних респіраторних інфекціях без недиференційованої дисплазії сполучної тканини) – фітоніринговий імуномодуляційний препарат більш виразніше впливає на фагоцитарну та метаболічну функцію гранулоцитів. Окрім того, при рекурентних респіраторних інфекціях у поєднанні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) - підвищує функціональну здатність лейкоцитів, забезпечення місцевих запальних реакцій та збільшує кіль-

кість $T_{акт}$ -клітин з «нормалізацією» імунорегуляторного індексу. Ефективність лікування дітей з рекурентними респіраторними інфекціями на 25,1 % вища, ніж серед дітей, у яких рекурентні респіраторні інфекції протікали на тлі НДСТ. З'ясовано достовірне зменшення частоти епізодів захворюваності за рахунок зменшення тривалих випадків при зростанні тривалості періоду ремісії.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 3 деклараційними патентами України на корисні моделі та 4 галузевими нововведеннями в практику надання медичної допомоги дітям.

Практичне значення результатів дослідження полягає в обґрунтуванні, розробці та впровадженні в систему надання медичної допомоги дітям: визначення діагностичного значення та доборі найбільш інформативних маркерів НДСТ для прогнозування перебігу рекурентних респіраторних інфекцій; використання розробленого скринінгового алгоритму оцінки ризику РРІ рекурентних респіраторних інфекцій за комплексом КБМ та ВФМ у поєднанні з показниками гармонійності дітей за компонентами МТ; визначенні структури та частоти типологічних синдромокомплексів НДСТ у дітей з РРІ: диспластикозалежної дизморфії, вісцерально-функціонального синдрому та синдрому статолокомоторних порушень; вивченні частоти і характеру ЗНАР при перебігу РРІ на тлі НДСТ; визначенні найбільш характерних розладів стану ІС на рівні Т-, В- та фагоцитарного ланцюга зі складанням формули її розладів, а також мішеней корекції задля направленої профілактичного впливу; визначенні індикаторів оцінки ефективності довготривалого амбулаторно - поліклінічного моніторингу дітей з рекурентними респіраторними інфекціями, включаючи і у разі поєднання з НДСТ. Це дозволяє більш ефективно виконувати профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей.

Результати досліджень впроваджені в практику надання медичної допомоги: КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня Кіровоградської обласної ради», КЗОЗ «Дніпропетровська дитяча клінічна лікарня № 5», лікувальний центр ВПНЗ «Дніпропетровський університет ім. А. Нобеля», ТОВ «Медичний центр «Гіпократ» (м. Київ), ТОВ «Санаторій «Біла акація» (м. Одеса), КНП «Липово-

долинський районний центр ПМСД», КНП «Центр ПМСД Глухівського району», КНП «Конотопська ЦРЛ», ПП «Діагностично-оздоровчий центр «Формула здоров'я» (м. Мукачево), КНП «Тростянецька міська лікарня», КНП «Охтирський міський центр ПМСД», КНП «Шосткінський районний центр ПМСД», КНП «Центр ПМСД № 1 м. Суми», КНП «Краснопільський центр ПМСД». Матеріали дослідження використовуються в учбовому процесі та при виконанні НДР ВПНЗ «Дніпропетровський університет ім. А. Нобеля», ТОВ «НДІ Інформаційної медицини» (м. Київ).

Побудова та зміст дисертації. Рукопис складається із вступу, аналітичного огляду літератури та розділу, у якому наведено матеріали і методи, а також трьох розділів з результатами власних досліджень, розділу з обговоренням та узагальненням результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 420 найменувань (300 кирилицею та 120 латиницею); дисертація ілюстрована 19 рисунками, 23 таблицями, містить додатки.

У вступі здобувачем обґрунтована актуальність дослідження, його гіпотеза та сформульована мета і завдання дисертаційної роботи, а також наведені необхідні узагальнюючі дані щодо новизни, практичної значимості, безпосередньої участі здобувача у виконанні та клінічних і інших досліджень, таке інше. Вступ складено у відповідності до існуючих вимог щодо оформлення цієї структурної частини дисертації. Зауваження відсутні

У першому розділі (огляд літератури) описано сучасний стан проблеми та висвітлено досвід аналогічних досліджень. Цей розділ викладений на 22 сторінках. Принципових зауважень по розділу немає, однак частина термінів потребує більш досконалого та фразеологічно вивіреного викладення. Здобувачем, при аналізі досліджуваних проблем, використано понад 200 першоджерел фахової літератури; наведені здобувачем посилання на незначну кількість публікацій (близько 10%) понад п'ятирічної давності – обґрунтовані та базуються на потребі всебічного аналізу досліджуваного питання.

У другому розділі «Програма, обсяги та методи досліджень» (всього сторінок – 18, таблиць – 4, рисунків -1) наведені дані щодо кількості обстежених, кла-

сифікацій, які застосовуються у дослідженні, методів клінічного та лабораторного обстеження та методів клініко-статистичного аналізу.

Здобувачем для досягнення мети та виконання задач дослідження була обґрунтована та виконана комплексна науково – дослідна програма, основні етапи якої послідовно виконані в кілька етапів. Наведене дозволило системно та послідовно виконувати поставлені у дослідженні задачі.

Позитивним слід відзначити високий рівень обґрунтованості кількісного наповнення клінічних груп та викладення у цьому розділі даних щодо правових та метрологічних аспектів виконаного дослідження, а також важливим є підрозділ, в якому здобувач у короткій формі наводить авторське інноваційно-методичне забезпечення дослідження. Це методологічно прикрашає роботу та спрощує подальше ознайомлення з результатами дослідження.

У третьому розділі «Частота, діагностична цінність та прогностичне значення маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями» (всього сторінок – 23, таблиць – 5, рисунків - 3) викладено результати вивчення діагностичної цінності та прогностичне значення конституційно-біологічних та вісцерально-функціональних маркерів НДСТ при рекурентних респіраторних інфекціях (порівняльне вивчення між 92 хворими з РРІ та 92 дітей контрольної групи, сформованої за методом «копі-пара») та, на цій основі обґрунтовано алгоритм прогнозування рекурентних респіраторних захворювань.

У четвертому розділі «Частота і характер імунних порушень при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їх перебігу на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини» (всього сторінок – 14, таблиць – 6, рисунків - 3) здобувачем викладені дані аналізу стану системи імунного захисту, особливостей імунних порушень при рекурентних респіраторних інфекціях у 89 дітей.

У п'ятому розділі «Ефективність фітоімунокорекції при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їх поєднаного перебігу з недиференційованою дисплазією сполучної тканини у дітей» (всього сторінок – 18, таблиць – 7, рисунків - 3) здобувачем викладено результати динамічної оцінки змін стану імунної

системи, занальних неспецифічних адаптаційних реакцій та клінічних індикаторів за результатом тривалого (12 міс) амбулаторно-поліклінічного моніторингу 109 дітей.

Узагальнення та обговорення результатів, яке оформлено у вигляді окремого структурного розділу дисертації сконцентрували в собі основні положення наукового дослідження і повністю відповідають цілям та завданням та логічно завершується обґрунтованими висновками і практичними рекомендаціями.

Додатки розміщені на 10 сторінках; містять перелік опублікованих наукових праць здобувача та необхідну, для повного аналізу результатів досліджень, інформацію та статистичні таблиці.

Основні положення дисертації опубліковані у 20 наукових працях, включаючи 7 статей (4 - одноосібно) у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 4 - цитуються міжнародними наукометричними базами (2 статті – у базі SCOPUS); 3 деклараційні патенти України на корисну модель, 4 галузевих нововведення МОЗ України, 6 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації представлені на міжнародному, національному та регіональному рівнях: «Актуальні питання клінічної анатомії та морфології людини» (м. Полтава, 19-20 травня 2011 р.), «Медицина XXI століття» (м. Харків, 30 листопада 2011 р.), «Ліки людині» (м. Харків, 15 березня 2012 р.), «Сучасні аспекти реабілітації» (с. Бермінводи, 24 травня 2012 р.), «Медицина в сучасному світі: актуальність реабілітації та розвитку» (м. Донецьк, 10 листопада 2012 р.), «Медична наука - 2013» (м. Полтава, 22 листопада 2013 р.), міжнародному конгресі «Global scientific unity-2014» (м. Прага, 26-27 вересня 2014 р.), «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 27 листопада 2014 р.), «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, 20 січня 2015 р.), «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя 30 жовтня 2015 р.), «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті» (м. Одеса, 15-16 квітня 2016 р.), «Здоров'я та довголіття» (м. Київ, 16 квітня 2016 р.) та на засіданні Харківського медичного товариства .

Оцінка мови та стилю дисертації. Дисертація викладена на 186 сторінках, українською мовою на достатньо високому рівні мовно - стилістичної культури із застосуванням формально – логічного способу подання дослідницьких даних та зі смисловою завершеністю, цілісністю і взаємопов'язаністю компонентів. Рубрикація тексту відповідає логічно – структурній побудові дисертації. Синтаксична побудова - характеризується складною аргументацією з чіткими синтаксичними взаємозв'язками. Стилiстична побудова тексту, особливо розділів власних досліджень, характеризується смисловою точністю, ясністю та термінологічною чіткістю викладення отриманих здобувачем результатів.

Зауваження та запитання. У рецензованій дисертаційній роботі є окремі недоліки - технічні погрішності (помилки), робота дещо перенасичена таблицями та фактичним статистичним матеріалом, що можна було розмістити у додатках.

Висновки, наведені у дисертації та у авторефераті слід було б дати у більш лаконічній формі або ці висновки розділити на декілька. Здобувачем використовується значна кількість скорочень та позначень.

В цілому, наведені зауваження не впливають на наукову та практичну цінність виконаної дисертаційної роботи та не знижують загальної позитивної оцінки рецензованого рукопису дисертації.

У контексті наукової дискусії за матеріалами рецензованого рукопису доцільно обговорити окремі питання:

1. У частині випадків Ви використовуєте термін «рекурентні респіраторні інфекції», а інколи «рекурентні респіраторні захворювання». Наскільки адекватною є така термінологія та чи не суперечить це рекомендаціям згаданої у дисертації Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria?

2. Як, на Ваш погляд, слід використовувати визначені прогностичні коефіцієнти у разі, якщо лікар-педіатр в амбулаторно-поліклінічних умовах не зможе отримати вичерпну інформацію по усім (а їх понад 40) маркерам НДСТ?

3. Як Вами виконано дозування фітонірингового багатокomпонентного препарату з урахуванням віку дітей, можливої коморбідної соматичної патології та частоти епізодів рекурентних респіраторних інфекцій?

Відповідність виконаної дисертації паспорту спеціальності. Дисертація Барчан Ганни Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є кваліфікаційною науковою працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати, використання яких розв'язує важливе наукове завдання педіатрії – підвищення ефективності прогнозування та попередження рекурентних респіраторних інфекцій на основі використання високоінформативних маркерів недиференційованої дисплаїї сполучної тканини у якості прогностичних критеріїв ризику у поєднанні з оцінюванням і, за потребою, корекцією функціонального стану імунної системи з урахуванням її розладів та мішеней впливу фітонірингового препарату задля формування фізіологічно сприятливих загальних неспецифічних адаптаційних реакцій та збільшення тривалості ремісії.

Виконане дослідження у повній мірі відповідає базовим напрямкам паспорту наукової спеціальності 14.01.10 – педіатрія, зокрема: «Вивчення анатомо-фізіологічних особливостей органів та систем дитячого віку в нормі та при патології» (напрямок досліджень 2.1), «Вивчення стану здоров'я дітей..., структури захворюваності та розроблення методів оцінки фізичного ... розвитку дітей» (напрямок досліджень 2.2), а також «Дослідження з метою вивчення етіології і патогенезу..., а також факторів, що сприяють виникненню захворювань у дітей. Удосконалення методів діагностики, апробацію нових ...немедикаментозних методів лікування» (напрямок досліджень 2.4), «Розробка методів профілактики захворювань у дітей, особливостей реабілітації та диспансерного нагляду» (напрямок досліджень 2.5).

Виходячи із наведеного, кваліфікаційна робота Барчан Ганни Сергіївни на тему «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук цілком відповідає паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія, затвердженому Постановою Президії ВАК України від 14.11.2001 р. №18-09/9.

Висновок.

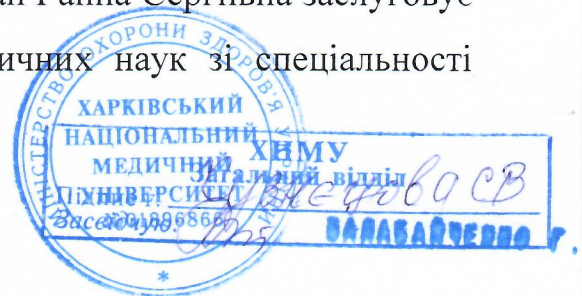
Дисертація Барчан Ганни Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей» є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання педіатрії – підвищення ефективності прогнозування та попередження рекурентних респіраторних інфекцій на основі використання найбільш інформативних маркерів недиференційованої дисплаїї сполучної тканини у якості прогностичних критеріїв ризику у поєднанні з оцінюванням і, за потребою, корекцією функціонального стану імунної системи та формування фізіологічно сприятливих загальних неспецифічних адаптаційних реакцій і збільшення тривалості ремісії.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, теоретичною та практичною їх значимістю кваліфікаційна наукова праця «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей» повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів ... », затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами) щодо здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а здобувач – Барчан Ганна Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

Харківського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор



(Handwritten signature in blue ink)

С.В.Кузнєцов