

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Попова Сергія Віталійовича 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** визначається значною поширеністю випадків рекурентних респіраторних захворювань / інфекцій (РРІ), визначальним їх вкладом в структурі захворюваності дитячого населення, а також потребою удосконалення медичної допомоги таким дітям за рахунок раннього виявлення груп високого ризику, застосування засобів нефармакологічної профілактики, оптимізації клінічних / медичних маршрутів таких пацієнтів. Окрім того, вивчення коморбідності РРІ з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та їх взаємозв'язків з показниками фізичного розвитку та, зокрема, гармонійності структури маси тіла дітей є також актуальним, оскільки в процесі розвитку дитячого організму, як РРІ, так і НДСТ відіграють роль тригерних компонентів формування рівня здоров'я. Саме тому, удосконалення прогнозування, діагностики та лікування дітей а також попередження рецидивів з РРІ, безумовно, є актуальним та перспективним напрямком досліджень в педіатрії.

**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).

**Наукова новизна та практичне значення отриманих результатів** полягає у доповненні існуючих уявлень щодо прогностичного значення конституційно-біологічних маркерів, включаючи гармонійність структури маси тіла, та вісцерально-функціональних маркерів НДСТ в оцінюванні ризику рекурентних

респіраторних інфекцій. Здобувачем вперше виявлено комплекси діагностично значимих конституційно-біологічних та вісцерально-функціональних маркерів у якості критеріїв та обґрунтовано й розроблено алгоритм прогнозування рекурентних респіраторних інфекцій у дітей.

Вперше виділено синдромокомплекси для прогнозування рекурентних респіраторних інфекцій: синдром диспластикозалежної дизморфії, вісцерально-функціональний синдром та синдром стато-локомоторних порушень. З'ясовано, що імунна система при рекурентних респіраторних інфекціях характеризується змінами на рівні Т-, В- та фагоцитарного ланцюгів, зокрема: зменшенням питомої ваги  $T_{акт}$ ,  $CD_{3+}$ ,  $CD_{4+}$  лімфоцитів, та на тлі зниження їх функціональної здатності при НДСТ.

Здобувачем 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.

В роботі 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 ткани-

ни - 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 кількість  $T_{акт}$ -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 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 стато-локомоторних 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.

## **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.**

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи забезпечені, в першу чергу, широким обсягом клінічного матеріалу (результати роботи базуються на достатній кількості клінічних спостережень: в дослідженні на різних його етапах задіяні 204 дитини, включаючи 20 осіб контрольної групи), застосуванням сучасних високоінформативних загальноклінічних, імуноферментних та аналітико-статистичних методів досліджень, що є адекватними для досягнення поставленої меті, з послідовним та системним підходом щодо вирішення поставлених завдань, що забезпечує отримання достовірних даних. Отримані результати ретельно проаналізовані, співставлені з показниками різних клінічних груп. Фактичний матеріал опрацьовано сучасними методами варіаційно-статистичного аналізу, їх достовірність не викликає жодних сумнівів. Наукові положення, висновки є достовірними та знайшли відображення у практичних рекомендаціях.

Таким чином, висновки, теоретичні узагальнення та практичні рекомендації, що сформульовані здобувачем, у повній мірі підтверджуються достовірними клінічними матеріалами дослідження.

Дисертаційна робота виконана з урахуванням основних положень ІСН GCP та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень із дотриманням етичних принципів та рекомендацій щодо залуження людини та суб'єктів, викладених у Конвенції Ради Європи з прав людини та законодавства України.

**Повнота викладення результатів в опублікованих працях.** 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. Загальні положення дисертації оприлюднені та розглянуті на науково-практичних конференціях в Україні та за кордоном, що проводилися у Києві, Харкові, Донецьку, Празі (Чеська республіка), Полтаві, Запоріжжі, Одесі.

Тким чином, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи результати достатньо повно висвітлені та обговорені.

**Характеристика роботи за розділами.** Рукопис дисертації складається із вступу огляду літератури та розділу, у якому наведено програму, матеріали і методи досліджень, а також трьох розділів з результатами власних досліджень, розділу з обговоренням та 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 логічно обгрунтована актуальність дослідження, його основні напрямки 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) виконано контент-аналіз сучасного стану проблеми та висвітлено досвід аналогічних досліджень (викладений на 22 сторінках). Принципових зауважень по розділу немає.

У другому розділі «Програма, обсяги та методи досліджень» (всього сторінок – 18, таблиць – 4, рисунків -1) наведені дані щодо кількості обстежених, класифікацій, які застосовуються у дослідженні, методів клінічного та лабораторного обстеження і методів клініко-статистичного аналізу. Також подані зведені дані щодо нозологічного спектру та повторності респіраторних захворювань в групах порівняння. Досить детально описані методи статистичного аналізу. При аналізі результатів дослідження використано ліцензовані програмні продукти («STATISTICA», «EXCEL» з додатковим набором програм на ПЕОМ, що дозволило забезпечити необхідну системність та стандартизацію процесу і процедури узагальненого аналізу отриманих даних.

Водночас, зазначимо, що виклад статистичних методів можна було надати у більш лаконічній формі.

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) наведено результати порівняльного (група хворих 92 особи, група епізодично хворіючих – 92 особи, підбраих за методом копі-пара) по-факторного аналізу конституційно-біологічних та вісцерально-функціональних маркерів НДСТ за методикою М. J. Glesby, яка доповнена показниками гармонійності компонентного складу маси тіла, що визначено відповідно до запропонованих авторських методик (пат. 78521, 78523, 78524), рекомендованих МОЗ України. Застосовано елементи факторного дисперсійного аналізу та, для визначення прогностичних показників – послідовний аналіз у модифікації Гублера Е.В.; це стало підґрунтям розробки алгоритму прогнозування РРІ за комплексом найбільш інформативних маркерів НДСТ.

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 результати поглибленого порівняльного аналізу стану системи імунного захисту, особливостей імунних порушень при рекурентних респіраторних інфекціях у 89 дітей (46 осіб з РРІ на тлі НДСТ та 43 дітей з РРІ без проявів НДСТ). За результатами – виявлені відмінності та формули розладів імунної системи.

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) виконано оцінку ефективності лікування дітей з використанням фітонірингового рослинного перпарату залежно від наявності / відсутності у дітей з РРІ проявів НДСТ та визначені мішені корекції цього препарату.

Окрім того, викладені дані щодо зміни частоти та інтенсивності загальних неспецифічних адаптаційних та імунорегуляторних реакцій під впливом лікування, а також (за результатами 12-ти місячного амбулаторно-поліклінічного моніторингу) проаналізовано частоту епізодів РРІ та тривалість ремісії у дітей різ-

них клінічних груп з використанням запропонованого індексу клінічної ефективності.

Узагальнення та обговорення результатів дисертації відобразили в собі основні положення наукового дослідження і в повній мірі відповідають цілям та завданням, завершується обґрунтованими 6-ма висновками і 4-ма практичними рекомендаціями.

Додатки розміщені на 10 сторінках; містять перелік опублікованих наукових праць та статистичні таблиці.

**Висновки** дисертаційної роботи загальною кількістю шість – аргументовані, стислі, є результатом обробки фактичного матеріалу, підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну одержаних результатів та відповідають меті і завданням дослідження.

Результати дослідження дозволили здобувачеві сформулювати чотири **практичні рекомендації**, які мають конкретний характер, ясні, обґрунтовані і легко виконуються в умовах лікувально-профілактичних закладів; 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 «Липоводолинський 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 «Шосткинський 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).

Матеріали дисертаційної роботи в достатньо повній мірі відображені в авторефераті, який за змістом ідентичний основним положенням дисертації.

Список використаних джерел фахової літератури складено відповідно до сучасних вимог і стандартів оформлення, містить переважно нові джерела літератури.

**Оцінка мови та стилю дисертації.** Дисертація викладена на 186 сторінках, українською мовою. Рубрикація тексту відповідає логічно – структурній побудові дисертації. Синтаксична та стилістична побудова, насамперед, розділів власних досліджень, характеризується смисловою точністю, ясністю та термінологічною чіткістю викладення.

**Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення.**

У дисертації є окремі недоліки погрішності, робота (розділ 3) перенасичена фактичним статистичним матеріалом і таблицями (табл. 3.1 та табл. 3.3). Здобувачем використовується значна кількість скорочень та позначень.

Наведені зауваження не впливають на наукову та практичну цінність виконаної кваліфікаційної роботи та не знижують загальної позитивної оцінки рецензованого рукопису. У контексті наукової дискусії доцільно обговорити кілька питань при проведенні офіційного захисту:

1. Як при виконанні дослідження враховані взаємозв'язки між окремими маркерами НДСТ у дітей з РРІ та чи не відбувається «викривлення» показників їх прогностичного значення при включенні до прогностичної таблиці взаємозалежних маркерів?

2. Як, на Ваш погляд, можуть бути застосовані серед дітей з РРІ алгоритми оцінки гармонійності компонентноо складу маси тіла в амбулаторно-поліклінічних умовах і чи допустиме їх використання при планових медичних оглядах дітей?

3. Чи можна використовувати запропонований Вами інтегральний індекс клінічної ефективності лікування по відношенню до дітей, які хворіють респіраторними захворюваннями епізодично, чи цей індекс лише для дітей з РРІ?

**Відповідність дисертації паспорту спеціальності.** Виконане дослідження у повні мірі відповідає преабулї та базовим напрямкам паспорту наукової спеціальності 14.01.10 – педіатрія, затвердженому Постановою Президії ВАК України від 14.11.2001 р. №18-09/9.



## Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Барчан Ганни Сергіївни «Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою 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 задля формування фізіологічно сприятливих загальних неспецифічних адаптаційних реакцій та збільшення тривалості ремісії.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, теоретичною і практичною їх значимістю та рівнем впровадження результатів 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, що внесені Постановами Кабінету Міністрів України від 10.08.2015 р. та від 30.12.2015 р. №1159) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор – Барчан Ганна Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Професор кафедри педіатрії  
Сумського державного університету  
доктор медичних наук, професор



С.В.ПОПОВ

