

ВІДГУК
на дисертаційну роботу КАРМАЗІНОЇ Галини Миколаївни
«КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ
МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ІМУНОЛОГІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ
ГОСТРІЙ КИШКОВІЙ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІЙ KLEBSIELLA
PNEUMONIAE, У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ОПТИМІЗАЦІЯ
ПІДХОДІВ ДО ЇХ КОРЕННІ»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність обраної теми дисертації. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються актуальною проблемою сучасної дитячої інфектології, оскільки у зв'язку з незрілістю механізмів імунного захисту і неспецифічної резистентності організму дітей ГКІ характеризуються значною частотою тяжких форм хвороби, потенційно небезпечних ускладнень і навіть смерті.

Досі роль умовно-патогенних бактерій (УПБ) як етіологічних чинників ГКІ на сьогодні залишається дискусійною. Виділення УПБ при ГКІ здебільшого вважають проявом локальних дисбіотичних порушень. Однак такий збудник як *K. pneumoniae* нерідко спроможний спричиняти не тільки ГКІ, але й генералізовані форми клебсієльозної інфекції з формуванням гнійно-деструктивних вогнищ.

Спричинені ендотоксинами *K. pneumoniae* місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишок започатковують послідовний ланцюг розладів системного гомеостазу. Своєчасна елімінація токсичних субстанцій збудника хвороби та індукованих ним розладів метаболізму аргументують необхідність якомога раннього проведення відповідних детоксикаційних заходів, що може бути досягнуто застосуванням ентеросорбентів. Враховуючи це, обрана тема дисертації, безсумнівно, є актуальнюю.

Наукова новизна та теоретична цінність досліджень. Авторкою дисертаційної роботи удосконалені параклінічні критерії верифікації діагнозу гострого кишкового клебсієльозу (ГКК). Доведено, що інформативним критерієм оцінки ступеня тяжкості клінічної форми ГКК є підвищення вмісту

токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в сироватці крові та ротовій рідині.

Вперше з'ясовано прогностичне значення вмісту МСМ у ротовій рідині, а також вмісту SIgA у копрофільтратах. З'ясовано, що своєрідним маркером ГКК може бути вірогідне підвищення вмісту прозапального цитокіну TNF- α , а також суттєве зниження рівня протизапального IL-10 у сироватці крові.

Доведено ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію, залученого в комплексне лікування ГКК у дітей раннього віку.

Практичне значення роботи. Розроблені параклінічні тести верифікації діагнозу ГКК дають змогу підтвердити етіологічну причетність *K. pneumoniae* до гострих діарейних захворювань у дітей раннього віку.

Для оцінки ступеня тяжкості та варіантів клінічного перебігу ГКК доцільне визначення в динаміці хвороби вмісту МСМ у ротовій рідині.

Клінічна ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію та позитивний вплив препарату на стан цитопротективної спроможності слизової оболонки кишок аргументують залучення його в комплексне лікування хворих на ГКК.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Робота виконана протягом 8 років на великій кількості досліджень – 254 дітей, хворих на гострі діарейні захворювання. Результати дослідження опрацьовані з використанням сучасних статистичних методик, що забезпечує їх вірогідність. Наукові положення і висновки роботи логічно випливають з отриманих даних, добре аргументовані та відповідають поставленій меті й завданням.

Представлений у дисертаційній роботі матеріал, відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Оцінка змісту роботи. Дисертація написана за класичною схемою на 171 друкованій сторінці та складається зі вступу, огляду літератури, опису

матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень з аналізом і узагальненням їх результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 357 джерел літератури, з яких 98 опубліковані латиницею. Робота ілюстрована 18 таблицями, 5 малюнками, витягами з медичних карт стаціонарних хворих і 2 додатками, що систематизують отримані дані та полегшують їх сприйняття.

У вступі авторка детально обґрунтувала актуальність обраної теми, чітко сформулювала мету й основні завдання дослідження, наукову новизну і практичну цінність роботи.

У розділі «Огляд літератури» на сучасному рівні узагальнені сучасні дані про сучасний стан проблеми захворюваності дітей на гострі кишкові інфекції, роль ендотоксикозу у розвитку метаболічних та імунних порушень, а також лікування таких пацієнтів. При написанні цього розділу дисертація показала глибоке знання проблеми, вміння критично оцінювати та узагальнювати численні, іноді суперечливі дані літератури.

У розділі 2 наведено опис пацієнтів і методик досліджень, які загальновизнані та інформативні, що дозволило авторці зробити обґрунтовані висновки. Результати досліджень опрацьовані сучасними методами математичного аналізу з використанням відповідних програм.

Розділ 3 присвячений епідеміологічним та клінічним аспектам гострої кишкової інфекції, спричиненої *Klebsiella pneumoniae*, у дітей першого року життя.

У розділі 4 висвітлений взаємозв'язок перебігу гострого кишкового клебсієльозу з порушенням метаболізму та змінами системного і локального імунітету. Авторка встановила можливість прогнозування перебігу гострого кишкового клебсієльозу за вмістом токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в біологічних рідинах. Важливо, що спільність змін цих токсичних метаболітів у сироватці крові та ротовій рідині дає змогу

визначити ступінь тяжкості ГКК за їх вмістом лише у ротовій рідині, не вдаючись до інвазійного методу отримання сироватки крові.

Ефективність лікування гострої кишкової інфекції клебсієльозної етіології у дітей раннього віку висвітлена у розділі 5. Дисерантка встановила суттєвий позитивний вплив такого лікування на клінічні прояви, лабораторні у т.ч. імунологічні показники, а також безпосередній вплив діоксиду кремнію на *Klebsiella pneumoniae* в лабораторних умовах.

В окремому розділі дисертації авторка підбиває підсумки проведених досліджень, демонструючи при цьому високу обізнаність у порушенному питанні та незаперечну логіку й послідовність викладу матеріалу.

Висновки логічно випливають з матеріалів, наведених у дисертації, відповідають поставленим завданням, викладені в логічній послідовності, є достатньо обґрунтованими, містять вагомі елементи новизни та мають науково-практичне значення.

На нашу думку, попри незаперечні заслуги дисерантки, робота не позбавлена деяких недоліків.

1. Очевидно, що у термін імунологічні порушення авторка вкладає зміст порушень імунних.
2. Згідно з мікробіологічною номенклатурою абревіатура родини *Klebsiella* позначається лише першою буквою K., а не Kl. Тому слід писати *K. pneumoniae*.
3. При визначенні достовірності різниці між відносними показниками (%), дисерантка використовує лише середні значення (M%), ігноруючи середню похибку (m%), що статистично не коректно.
4. Трапляється тавтологія, русизми і граматичні помилки: «в залежності», «переважна більшість», «не дивлячись на», «кореляційний зв'язок», «доля (у розумінні частка – прим. рец.) дітей», «контактно-побутовий механізм», «патент на коистну модель» та ін.

5. Наприкінці розділів наводиться список авторських праць, однак не вказаний їх порядковий номер у списку використаних джерел.

6. Вказано у таблиці 4.1 вірогідна різниця між показниками вмісту MCM254 ($0,471 \pm 0,02$) і MCM280 ($0,485 \pm 0,03$) у сироватці крові насправді такою не є. Крім того, тут і далі кількість знаків після коми у М і т різна, що не допускається. Ці ж зауваження стосуються і таблиці 4.3 – між показниками ($0,415 \pm 0,02$) та ($0,485 \pm 0,03$) вказаної достовірної різниці немає.

7. У висновку 5 дублюється ціле речення: „*При затяжному перебігу ГКК вірогідне підвищення вмісту SIgA в копрофільтрах порівняно з вихідними даними настає лише в періоді ранньої реконвалесценції [(0,47 ± 0,09) проти (0,25 ± 0,04); p < 0,05]. При затяжному перебігу гострого кишкового клебсіельозу вірогідне підвищення вмісту SIgA в копрофільтрах порівняно з вихідними даними настає лише в періоді ранньої реконвалесценції [(0,47 ± 0,09) проти (0,25 ± 0,04); p < 0,05]...”.*

Зазначені зауваження не знижують беззаперечної позитивної оцінки всієї роботи в цілому.

У процесі рецензії до дисертантки виник ряд запитань, на які хотілося б отримати відповіді.

1. Чим, на Вашу думку, може бути пояснене значне зростання захворюваності дітей першого року життя на гострий кишковий клебсіельоз протягом 2006-2013 pp.? Встановлений Вами домінуючий контактно-побутовий шлях передачі збудника пояснити цей феномен не може.

2. Яка наукова новизна висновку 3 та практичної рекомендації 1, що констатують загальновідомі критерії етіологічної причетності умовно-патогенного збудника до розвитку ГКІ?

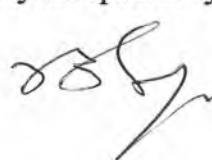
3. Як можна пояснити чіткі зміни цитокінового профілю при гострому кишковому клебсіельозі за наявності та відсутності дисбіотичних порушень? Адже відомо, що зміни про- і протизапальних цитокінів не вирізняються жодною специфічністю? (висновок 6).

Повнота викладення отриманих результатів у друкованих працях.

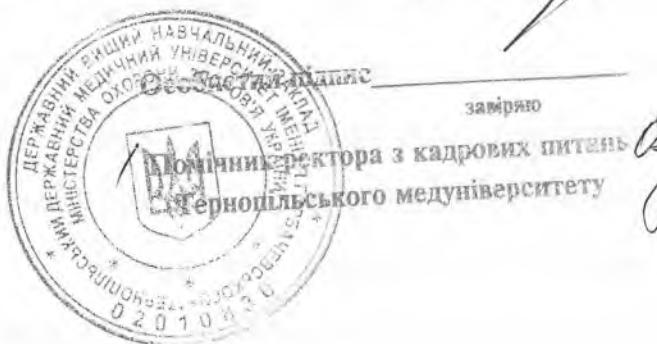
Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно висвітлені у 8 публікаціях, з яких 5 статей у профільних виданнях, частина з яких включена до міжнародної наукометричної бази та занесена до списку ДАКу.

Висновки до відповідності дисертації. Дисертація Г.М. Кармазіної “Клініко-патогенетична оцінка порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу при гострій кишковій інфекції, спричиненій Klebsiella pneumoniae, у дітей раннього віку, оптимізація підходів до їх корекції” є закінченою науковою працею. У ній наведені науково обґрунтовані дані, які вирішують конкретне наукове завдання – вдосконалення діагностики гострого кишкового клебсієльозу у дітей раннього віку та оптимізація лікування таких хворих з використанням діоксиду кремнію. За актуальністю, науково-методичним рівнем, об’ємом досліджень, новизною результатів, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам ДАК України до дисертацій, які висуваються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією
Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук


prof. Копча В.С.

14.10.2015 р.



Відрук отримано 01.02.2016 р.

Учений секретар спеціалізованої комісії
р.р. № 20.601.03 