

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Колоскової Олени Костянтинівни на дисертаційну роботу Пилюк Ірини Ігорівни
«Пневмонія у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання: клініко-патогенетична характеристика, оптимізація лікування та профілактичних заходів»,
представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10-педіатрія.

Актуальність теми дослідження.

Дітей, які часто та/або тривало хворіють, у вітчизняній медичній літературі виокремлювати почали ще на початку 80-х років минулого століття, причому їх частка у загальній популяції дітей коливається в межах від 14 до 80%. Відомо, що захворюваність у них вище, ніж у однолітків, значно частіше вони страждають на хронічні захворювання ЛОР-органів та бронхолегеневої системи, частіше трапляється і тяжче персистує в них бронхіальна гіперчутливість тощо. Характерною є коморбідність, зокрема, схильність до судинних дистоній і захворювань шлунково-кишкового тракту. Серед захворювань дихальних шляхів абсолютно переважає гостра інфекційна патологія (більше 90% всіх хвороб дихальної системи) із максимальним рівнем захворюваності у віці від 6 місяців до 6 років. Складність профілактики та лікування ГРЗ пов'язана з підвищеною чутливістю таких дітей до респіраторних інфекцій, які мають змішаний вірусно-бактеріальний, вірусно-грибковий характер. Показано, що навіть у періоді клінічного благополуччя у таких дітей зберігаються порушення імунологічної толерантності, підвищеним залишається вміст окремих прозапальних цитокінів, що супроводжується зниженням клітинної цитотоксичності, дисімуноглобулінемією, підвищенням рівня клітин, що експресують рецептори, які індукують апоптоз. У часто і тривало хворої дитини імунна система характеризується крайньою напругою процесів імунного реагування, недостатністю резервних можливостей імунного захисту, що є результатом тривалого і масивного антигенного впливу на організм.

Отже, наразі залишається важливою задачею педіатричної науки і практики пошук нових, патогенетично обґрунтованих підходів до лікування та профілактики інфекційно-запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей, як відносяться до групи таких, що часто і тривало хворіють. Виходячи з цього, тему дисертаційного дослідження Пилюк І.І. слід визнати актуальною, оскільки досягнення автором поставленої мети, яка полягає у підвищенні ефективності лікувально-профілактичних заходів у представників даної декретованої субпопуляції дітей, що перенесли пневмонію, шляхом вивчення показників імунітету, функціонального стану системи глутатіону, мікроелементного складу крові, дозволить покращити результати диспансерного спостереження та поліпшити якість життя таких дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та пропедевтики педіатрії на тему: «Розробка методів прогнозування, лікування та реабілітації поширеної хірургічної та соматичної патології у дітей в сучасних екологічних умовах» (номер державної реєстрації № 0114U005518), а дисертант є співвиконавцем даної теми.

Наукова новизна роботи та одержаних результатів.

На підставі аналізу результатів комплексного дослідження значно розширені уявлення щодо особливостей перебігу позалікарняної пневмонії у дітей, які часто та тривало хворіють на ГРЗ. Проведено порівняльний аналіз визначених змін з когортю епізодично хворобливих на ГРЗ пацієнтів, що доповнило знання відносно особливостей перебігу інфекційно-запальних процесів у дітей, які часто та/або тривало хворіють на ГРЗ, зокрема, показана роль анте-, інтра-, постнатальних факторів ризику та клінічні відмінності процесу запалення альвеолярної тканини. Вперше виокремлені деякі патогенетичні особливості інфекційно-запального процесу паренхіми легень у даній когорті пацієнтів, що мали вигляд виразніших порушень і дисбалансу в редокс-системі глутатіону. Доведена участь у патогенезі пневмонії дисмікроелементозу крові, а також імунологічних зрушень, зокрема, сниженого вмісту ІЛ-2, ІФН- γ і β 2-мікроглобуліну з одночасним зростанням сироваткової

концентрації ІЛ-4. Переконливо показані дані щодо виразнішого залучення серцево-судинної системи в інфекційно-запальний процес у групі часто і тривало хворих дітей, що розширює інформацію щодо сучасних особливостей перебігу пневмонії у даної когорти пацієнтів.

На підставі проведеного клініко-епідеміологічного аналізу результатів комплексного обстеження наведене теоретичне обґрунтування доцільності оптимізації та індивідуалізації лікування позалікарняної пневмонії у дітей, які часто та/або тривало хворіють на ГРЗ. Науково обґрунтовано комплексний підхід до реабілітації пацієнтів-реконвалесцентів пневмонії, які часто та тривало хворіють на ГРЗ, з використанням імуномодулюючих препаратів з різним механізмом дії, вітамінно-мінерального комплексу та мультикомпонентного пробіотику.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані в результаті дослідження дані, наукові положення, розроблені на їх основі та сформульовані в дисертації висновки, є важливим внеском в розвиток уявлень щодо анамнестичних та клініко-параклінічних особливостей перебігу позалікарняних пневмоній у дітей, які часто та /або тривало хворіють на ГРЗ. Досліджені особливості редокс-системи глутатіону, окремі показники інтерлейкінового статусу, вміст мікро- і макроелементів та імунологічних маркерів на тлі перебігу пневмонії, а також у періоді віддаленого її катамнезу. Вивчені кореляційні зв'язки окремих маркерів системи глутатіону, концентрацій ІЛ-4 із вмістом у сироватці ІФН- γ і β 2-МГ, ІЛ-2 у хворих на пневмонію дітей з частими ГРЗ, а також динамічні зміни цих сурогатних маркерів під впливом профілактично-реабілітаційного лікування. Продемонстровано вперше клінічно-параклінічну перевагу доповнення регламентованої терапії пневмонії 1,5 % розчином натрію N-метил-глюкамінової солі янтарної кислоти у лікуванні дітей, які часто та/або тривало хворіють на ГРЗ, що дозволило досягти швидшого регресу клінічних проявів, зменшити тривалість антибактеріальної терапії та необхідність її перегляду, а також скоротити тривалість стаціонарного лікування дітей.

Практичне значення результатів дослідження.

У представленій роботі розкриті патогенетичні особливості перебігу пневмонії у часто та/або тривало хворючи дітей, що дозволяє диференційовано підходити до лікування даної патології, зокрема з використанням з 1,5 % розчину натрію N-метил-глюкамінової солі янтарної кислоти з розрахунку 10 мл/кг внутрішньовенно. У часто та/або тривало хворих на ГРЗ дітей встановлені особливості перебігу інфекційно-запального процесу легеневої паренхіми, що доповнює існуючі діагностичні можливості. Для прогнозування ризику розвитку пневмонії доведена доцільність визначення у дебюті ГРЗ співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, вмісту ІФН- γ та β 2-МГ.

Обґрунтовано і запропоновано профілактичні комплекси у складі імуномодулювальних препаратів із різним механізмом дії, вітамінно-мінерального комплексу та мультикомпонентного пробіотика, курсове використання яких дозволяє зменшити частоту ГРЗ та ризик пневмонії. Продемонстровані результати клінічно-лабораторного та інструментального спостереження у періоді реконвалесценції та віддаленого катамнезу у підгрупах дітей, які отримували різні патогенетично обґрунтовані профілактичні комплекси, свідчили про їх високу ефективність, зокрема, впродовж 6 місяців удвічі зменшилась частка дітей, які часто хворіють на ГРЗ.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, 1 стаття – у міжнародному періодичному виданні, 5 тез у матеріалах національних та міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів. За матеріалами проведених автором досліджень отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Автореферат достатньо повно висвітлює всі розділи дисертації, її основні положення та висновки. Його складено згідно існуючих вимог. Опубліковані

роботи за змістом та розділами відображають основні положення і результати представленої до рецензування дисертаційної роботи.

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

Дисертаційне дослідження охоплює комплексне клінічне спостереження 180 хворих на пневмонію дітей віком від 3 до 8 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в відділенні №3 обласної клінічної інфекційної лікарні, пульмонологічному та педіатрично-діагностичному відділеннях обласної дитячої клінічної лікарні, та 40 хворих дітей, у яких ГРЗ не ускладнились пневмонією. Пацієнтів відібрано методом простої випадкової вибірки з наступним виявленням, на підставі комплексного клінічно-параклінічного обстеження, характерних ознак пневмонії залежно від частоти і тривалості ГРЗ в анамнезі дітей.

Аргументовано, відповідно даних наукової літератури, дисертантом обрані об'єкт, предмет та методи дослідження. Формування клінічних груп порівняння здійснене коректно та логічно, а розмір вибірки є достатнім для одержання статистично вірогідних результатів.

Дисертація побудована на етапному аналізі, що включає актуальне дослідження у гострому періоді захворювання на пневмонію та проспективне катамнестичне обстеження з оцінкою ефективності застосованого диференційованого реабілітаційного лікування у когорті 40 реконвалесцентів. Всі результати клінічних та параклінічних обстежень співставлялись з результатами ретельно виконаних контрольних досліджень, а використані сучасні методи дослідження є достатньою підставою для об'єктивної оцінки отриманих результатів та базуються на адекватній статистичній обробці отриманих даних з використанням сучасних статистичних методів.

Ступінь вірогідності одержаних результатів оцінювався автором за допомогою кількісних відмінностей результатів кожного показника з використанням ліцензійної програми “STATISTICA 6.0” StatSoft Inc. та Excel

ХР для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки.

Оцінка ризику реалізації події проводилась шляхом клініко-епідеміологічного аналізу з урахуванням величин відносного, абсолютноого ризиків та співвідношення шансів, а також визначенням їх довірчих інтервалів.

Усі положення і узагальнення, наведені у дисертації, базуються на результатах адекватних до поставлених завдань дослідженнях та методологічно вірно спланованих клінічних та параклінічних обстеженнях, проведених особисто автором. Висновки є об'єктивними та мають теоретичне та практичне значення.

Наведене вище дозволяє оцінити одержані Пилюк І.І. результати та їх аналіз, основні наукові положення та сформульовані висновки як обґрунтовані, достовірні і такі, що сумнівів не викликають.

Наукове дослідження відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження.

Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, додатків. Текстовий матеріал ілюстрований 24 таблицями та 10 рисунками.

Вступ (6 стор.) написаний чітко, відповідає вимогам до даного розділу. Висвітлює актуальність обраної теми, її наукову новизну, практичну значущість. У ньому автор формулює мету роботи, визначає завдання щодо її досягнення, а також наводить інші регламентовані дані щодо дисертації. Зокрема, висвітлено особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження та їх впровадження (результати дослідження впроваджені у

практику охорони здоров'я у чотирьох областях України, а також у навчальний процес у трьох вищих медичних навчальних закладах).

На мою думку, у меті роботи словосполучення «..дітей з пневмонією, які...» краще було би замінити на «...при пневмонії у дітей, які...». Узагальнено виглядає в меті словосполучення «...показники імунітету...» без його уточнення, адже вивчалися лише окремі маркери. Не слід наводити у тексті одночасне посилання на 5 і більше джерел інформації в одних дужках, а краще розподілити їх за відповідним змістом.

Розділ I (21 стор.) присвячений сучасним аспектам пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, є фактично оглядом літератури, хоча це і не вказано у назві. Огляд літератури складається з 5 підрозділів, написаний з глибоким аналізом наведених джерел наукової інформації та присвячений питанням етіопатогенезу, діагностики, лікування пневмонії у хворих та реабілітації реконвалесцентів позалікарняної пневмонії. Розділ написано чітко, грамотно, у ньому виділені основні положення з вузлових моментів, підкреслено невирішенні питання з даної проблематики.

Разом із тим, автор не завжди дотримується стандартних вимог до оформлення назв підрозділів.

Другий розділ, як зазвичай, стосується характеристики матеріалів та методів дослідження. Розділ структуровано у 5 підрозділів, у них наведені загально клінічна характеристика обстежених дітей та методологія формування груп порівняння (у вигляді діаграми), а також критерії входження і невходження у дослідження, його дизайн, методи і методики обстеження, а також статистичне забезпечення роботи, дотримання принципів біоетики. Окремим підрозділом подано обґрунтування лікувально-профілактичної тактики.

У третьому розділі автор наводить у підрозділі 3.1. - 1 Клінічні особливості перебігу пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ (але чомусь сюди потрапили дані гемограми, бронхоскопії, ЕКГ та ехо-КГ), у 3.2. - оцінку показників антиоксидантної редокс-системи глутатіону у сироватці крові хворих на пневмонію дітей досліджуваних груп, у наступному підрозділі 3.3. –

вміст цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4, інтерферону- γ) та β 2-мікроглобуліну у сироватці крові хворих, а в останньому, четвертому - характеристику мікроелементного складу крові. Даний розділ містить основний статистичний матеріал проведених обстежень, який ілюстрований у 12 таблицях та 4 рисунках. Завершується розділ стислим резюме, в якому наводиться підсумовуючий висновок про виявлені особливості перебігу пневмонії у дітей, які часто та/або тривало хворіють на ГРЗ порівняно епізодично хворими однолітками. Так, показано що ряд перинатальних і постнатальних анамнестичних особливостей, а також окремі преморбідні ситуації, є чинниками ризику пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ. Пневмонія у дітей із підвищеною хворобливістю перебігає на тлі зниження активності глутатіонредуктази та глутатіонтрансферази, із одночасним її підвищенням з боку глутатіонпероксидази та гамаглутамілтранспептидази, супроводжується цитокіновим дисбалансом і дисмікроелементозами.

Основним недоліком даного розділу я вважаю непоодинокий повтор цифрового матеріалу у таблицях і рисунках, а потім у тексті роботи.

У четвертому розділі, який автор присвятила комплексній оцінці ефективності лікування дітей з пневмонією та профілактики у них частих ГРЗ, робиться спроба корекції виявлених на попередньому етапі змін за допомогою доповнення стандартної терапії пневмонії внутрішньовенним введенням 1,5 % розчину натрію N-метил-глюкамінової солі янтарної кислоти (у вигляді реамберину) (підрозділ 4.1). А у підрозділі 4.2. наводяться результати спостереження за частиною з цих пацієнтів, які амбулаторно отримували запропоновані автором диференційовані реабілітаційні комплекси у передсезонний і сезонний період підвищення захворюваності на ГРЗ. Автором переконливо показано, що застосована комплексна реабілітація дала можливість зменшити частоту, тривалість і тяжкість перебігу ГРЗ, частоту ускладнень та необхідність у призначенні антибіотиків, дозволила досягти корекції вмісту вивчених цитокінів, β 2-МГ, нормалізувати мікроелементний склад крові.

У підрозділі 4.3 автор с пропонує оригінальний спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, який полягає у визначенні сироваткових концентрацій цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІФН- γ), співвідношення (ІЛ-2/ІЛ-4) та вмісту β 2-МГ. Наводяться клінічні приклади, які ілюструють даний спосіб. Показано, що ризик ускладнення ГРЗ позалікарняною пневмонією зростає за умови вмісту $\text{ІЛ-2} < 220 \text{ пг/мл}$ ($OR=12,3$), $\text{ІЛ-4} < 10 \text{ пг/мл}$ ($OR=29,9$), $\text{ІФН-}\gamma < 3,5 \text{ пг/мл}$ ($OR=26,9$), β 2-МГ $<3,0 \text{ пг/мл}$ ($OR=20,9$).

Проте, уміло використовуючи прийоми клініко-епідеміологічного аналізу, автор чомусь забуває навести їх у підрозділі II розділу роботи, де висвітлені «Статистичні методи аналізу».

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» чітко і конкретно підбито підсумки комплексних клінічних, інструментальних і лабораторних обстежень когорти дітей, які увійшли у дане дослідження. У даному розділі автор співставляє одержані результати з даними літератури, обговорює їх у світлі новітніх знань і тенденцій, загострює увагу на ще невирішених завданнях подальших наукових досліджень.

Висновки дисертаційної роботи конкретні, витікають із задач дослідження та результатів, отриманих особисто дисертантом, сумніву не викликають. Практичні рекомендації чіткі, зрозумілі, мають велике значення для практикуючих педіатрів, терапевтів, лікарів загальної практики, пульмонологів.

Покажчик літератури містить 307 джерел, з яких 214 – кирилицею, 93 – латиницею, обсягом 33 сторінки.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до представленої дисертації немає. До наведених вище зауважень можна додати окремі невдалі формулювання, поодинокі граматичні та орфографічні помилки, технічні огріхи. Так, залежно від складу комплексної реабілітації дітей підгрупи Ів розподіляли на тих, хто отримував «один препарат» і «два препарати» з імуномодулювальним ефектом, але ідея

полягала не у кількості препаратів, а у їх механізмі впливу. Після дробових іменник ставиться у родовому відмінку однини: «*1,5 разу*», а не «*1,5 рази*», або «*2,3 разу*», а не «*2,3 рази*» тощо.

Але ці зауваження мають характер побажань, не впливають жодним чином на суть роботи, і не применшують її наукової та практичної цінності.

Разом із тим, у межах дискусії хотілося б одержати відповіді на наступні запитання:

1. Чи є отримання діагностичного значення запропонованого Вами способу прогнозування розвитку пневмонії дозволом для призначення антибіотиків? Або до яких дій слід вдатися при одержанні таких результатів у хворої на ГРЗ дитини?
2. Чим пояснюєте таку високу частоту двобічних пневмоній (70.0% та 43,3%) (рис.3.3.)?
3. Чим пояснюєте наявність лейкоцитозу на тлі пневмонії лише у трохи більше, ніж 60% пацієнтів порівняння (рис.3.4.)?
4. Як Ви пояснююте статистично вірогідне зменшення вмісту міді у цільній крові дітей Ів підгрупи (табл. 4.9) ($1,41 \pm 0,19$) мг/л проти ($4,27 \pm 0,30$) мг/л у пацієнтів підгрупи Іа, всупереч тому, що перші з метою профілактики ГРЗ вітамінно-мінеральний комплекс по 1 таблетці. Яка містить 1 мг міді впродовж календарного місяця?

ВИСНОВОК

Дисертація Пилюк Ірини Ігорівни «Пневмонія у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання: клініко-патогенетична характеристика, оптимізація лікування та профілактичних заходів» виконана у ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” під керівництвом доктора медичних наук, професора Матейко Галини Богданівни, є завершеною самостійною працею здобувача, що у комплексі дозволяє вирішити важому наукову задачу – покращити якість життя дітей-реконвалесцентів пневмонії, які часто та/або тривало хворіють на ГРЗ. Дисертація Пилюк І.І. за актуальністю, новизною отриманих результатів

дослідження, їх практичним значенням, об'ємом та рівнем методичного вирішення поставлених завдань, повністю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10-«Педіатрія».

Завідувач кафедри педіатрії та дитячих
інфекційних хвороб
ДВНЗ «Буковинський державний
медичний університет»,
доктор медичних наук, професор

О. К. Колоскова

Підпись проф. Колоскової О.К. за свідоцтво
Вчений секретар БДМУ

І. І. Павлунік



Відмінно 27.04.2016 р.

Голова судою спеціалізації вчені-
ради к.20.601.93 *О.К. Колоскова* О.К.