

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
Ремінної Інни Ігорівни «Імунопатогенетичні особливості неонатальних
пневмоній», подану у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 у
Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова
до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

Актуальність теми дисертації.

На сьогодні пневмонія у дитячій популяції залишається поширеною причиною дитячої захворюваності та смертності, незважаючи на ефективні засоби лікування й профілактики (широкий спектр антибіотиків, вакцинація – *Haemophilus influenzae b*, пневмокок) та варіюючи у різних країнах світу (N. Principi, S. Esposito, 2017). Так, в країнах, що розвиваються, щорічно пневмонія у дітей діагностується в понад 150 млн випадків, близько 1 мільйон дітей віком до 5 років помирають від пневмонії. У промисловорозвинених країнах пневмонія щорічно діагностується приблизно у 4 млн дітей (ВООЗ, 2016).

Пневмонія залишається серйозною проблемою і в неонатальному періоді, що зумовлено терміном гестації, імунологічними особливостями, високою сприйнятливістю до ранніх та пізніх бактеріальних інфекцій (F. Reiterer, 2015). На сьогодні пневмонія серед новонароджених зустрічається з частотою від 5 до 50 на 1000 живонароджених, із зростанням показників, за умови материнського хоріоамніоніту, передчасно народжуваності, наявності меконію в амніотичній рідині (Speer M.E., 2017).

Рівень смертності серед новонароджених із пневмонією коливається від 750 тисяч до 1,2 мільйонів, що становить 10 % світової дитячої смертності, а серед дітей з дуже низькою масою при народженні становить 30 % (Michael D., Nissen M.D., 2007).

У 2016 році показник неонатальної смертності у світі складав 16,7 випадків на 1000 живонароджених, перевищуючи як постнеонатальну

смертність (11,7 на 1000 живонароджених), так і смертність у віковій групі 1-4 роки (10,5 на 1000 живонароджених), і однією з частих причин смерті дітей в неонатальному періоді є пневмонії (Bennett D., Bisanzio D., Deribew A., 2017).

Вроджені пневмонії та пневмонії новонароджених часто є тяжким захворюванням як для діагностики, так і для лікування, при цьому клінічні прояви часто не є специфічними. Етіологія та епідеміологія вроджених і неонатальних пневмоній залежать від особливостей перинатального періоду, гестаційного віку дитини, клінічного стану та популяції, до якої належить дитина.

Неонатальна пневмонія може виникати як окрема нозологія, так і стати одним з компонентів системного інфекційного процесу. Бактерії, віруси, грибки, паразити – це всі можливі причини неонатальної пневмонії, які передаються вертикально від матері або ж спричинюють інфікування в постнатальному періоді.

Сучасні наукові дослідження підтверджують тяжкий клінічний перебіг неонатальних пневмоній, включаючи летальні випадки, тому оптимізація ранньої діагностики, питання диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених з врахуванням клініко-анамнестичних особливостей, етіологічних чинників, показників вродженої імуності відповіді є важливими і на сьогодні залишаються ще до кінця не з'ясованими. Зокрема, дискутуються питання діагностичних і прогностичних маркерів бактеріальних та вірусних пневмоній, показників тяжкості перебігу запального процесу – бронхіту, пневмонії у новонароджених і дітей раннього віку.

Все це підтверджує необхідність подальших досліджень в цьому напрямку та обґруntовує доцільність поглибленаого вивчення патогенетичних механізмів розвитку неонатальної пневмонії, що підкреслює актуальність та важливе практичне значення дисертаційної роботи Ремінної Інни Ігорівни.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему: «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (№ держреєстрації 0115U007075). Здобувач є співвиконавцем зазначененої науково-дослідної роботи.

Наукова новизна роботи полягає в отриманні нових даних щодо комплексного обстеження новонароджених з ефективною діагностикою вродженої та набутої пневмонії, зважаючи на поглиблений аналіз клініко-параклінічних та імунологічних показників. **Теоретичне значення** результатів дослідження полягає у вивченні показників вродженої імунної відповіді новонароджених з пневмонією – внутрішньоклітинних вроджених рецепторів розпізнавання патогенів – Toll-подібних рецепторів 2 типу (TLR2), та прозапальних-протизапальних цитокінів (IL-1 β , IL-10).

Автором встановлено ранні предиктори формування інфекційної патології, показники імунологічної відповіді, які дозволяють диференціювати вроджену та набуту пневмонію, запідозрити нозокоміальну пневмонію.

У роботі з'ясовано перинатальні фактори ризику та етіологічні чинники вродженої і постнатальної пневмонії у новонароджених на сучасному етапі, зокрема, підкреслено важливість TORCH-інфекцій (вірус простого герпесу 1/2 типу, цитомегаловірус, токсоплазми) та бактеріальної флори (*Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*) у генезі пневмоній.

Автором встановлено зв'язок між тяжкістю перебігу пневмонії у новонароджених та імунологічними показниками, що дозволило доповнити патогенетичну схему розвитку пневмонії в неонатальному періоді.

Практичне значення отриманих результатів.

Дисертаційна робота Ремінної Інни Ігорівни має практичну направленість, що полягає в оптимізації діагностичних підходів щодо неонатальної пневмонії та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених.

На підставі отриманих результатів запропоновано доповнити обсяг клініко-лабораторних досліджень пневмонії у неонатальному періоді визначенням внутрішньоклітинних вроджених рецепторів розпізнавання збудників – Toll-подібних рецепторів 2 типу, про- та протизапальних цитокінів, які поєднуються з клінічними особливостями, етіологічними чинниками та результатами рентгенологічних досліджень.

Автором обґрунтовано доцільність комплексного обстеження новонародженого з дихальними розладами та чітко виділено критерії ризику виникнення вродженої та набутої пневмонії у неонатальному періоді.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація побудована відповідно до чинних вимог і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, З розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури налічує 208 джерел, з яких 161 – латиницею.

Робота викладена на 152 сторінках комп’ютерного тексту, проілюстрована 25 таблицями, 10 рисунками.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.

У «*Вступі*» розкрито актуальність теми, окреслено мету дослідження, визначено завдання для її досягнення, висвітлено новизну, практичне значення одержаних результатів, внесок дисертанта в їх отримання, відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Розділ 1 «*Неонатальна пневмонія, причини та проблеми виникнення, особливості імунітету (аналітичний огляд літератури)*» складається з трьох частин, які відображають основні напрямки досліджень з даної проблеми. У цьому розділі наводяться дані про вплив перинатальних факторів, інфекційних захворювань матері на формування вродженої та набутої пневмонії, сучасні напрямки діагностики і принципи лікування неонатальних пневмоній. Автором представлена роль системи вродженого

імунітету новонародженого при патологічних станах, зокрема, унікальність сімейства внутрішньоклітинних рецепторів розпізнавання збудників – Toll-подібних рецепторів, їх взаємодія з прозапальними та протизапальними цитокінами при інфекційній патології у новонароджених. Цей розділ підтверджує достатню обізнаність здобувача з проблемою неонатальних пневмоній.

Розділ 2 «*Матеріали та методи дослідження*» містить детальний опис використаних методів дослідження. Варто відмітити, що дисертант використала широкий спектр сучасних методів дослідження – загальноклінічні (клініко-анамнестичні), біохімічні, мікробіологічні, імунологічні, інструментальні та статистичні з використанням сучасних статистичних пакетів. Всі вони відповідають меті та завданням роботи. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів.

Розділ 3 «*Клінічні особливості перебігу пневмонії періоду новонародженості*» присвячено вивченю поширеності пневмоній новонароджених у Вінницькій області. Автором представлено клініко-анамнестичну характеристику, деталізовано клінічні та параклінічні особливості вродженої і набутої пневмонії у новонароджених, їх медикаментозне лікування на сучасному етапі. Здобувачем підкреслено наявність чіткого зв'язку несприятливого перебігу антенатального періоду, інфекційної патології матері під час вагітності та раннього розвитку пневмоній у новонародженого та відзначено клінічні критерії вродженої пневмонії, яка супроводжується вираженими ознаками інтоксикації, дихальної недостатності, що потребує вентиляційної підтримки, фізікальними даними (дрібноміхурцеві хрипи, крепітація), артеріальною гіпотензією.

У розділі 4 «*Роль вродженого імунітету в реалізації вродженої та набутої пневмонії*» представлено результати показників Toll-подібних рецепторів 2 типу в сироватці крові, IL-1 β і IL-10 у новонароджених з пневмонією. Автором відзначено діагностичне значення з високою

чутливістю та специфічністю вмісту Toll-подібних рецепторів 2 типу в сироватці крові щодо інфекційного процесу у новонароджених – постнатальної пневмонії, нозокоміальної інфекції. Встановлено, що зростання показників IL-1 β та IL-10 у сироватці крові дітей неонатального періоду мають високу діагностичну і прогностичну цінність для розвитку пневмонії.

У розділі 5 «*Особливості внутрішньогоспітального інфікування новонароджених дітей, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії*» наводяться результати обстеження пацієнтів відділення неонатальної інтенсивної терапії. Автором зазначається, що у новонароджених відділення інтенсивної терапії удвічі частіше спостерігається госпітальна колонізація умовно-патогенною флорою, що асоціюється з тривалістю перебування на вентиляційній підтримці, у відділенні інтенсивної терапії, терміном гестації. Основну когорту дітей відділення анестезіології та інтенсивної терапії складають новонароджені з внутрішньоутробною інфекцією та ураженням центральної нервової системи.

У розділі «*Аналіз та узагальнення результатів дослідження*» автор логічно підсумовує проведені дослідження, аналізує отримані результати, співставляючи їх з сучасними даними літератури.

Запропоновано комплексний підхід щодо діагностики пневмонії у новонароджених з використанням імунологічних показників – про- та протизапальних цитокінів, вмісту Toll-подібних рецепторів 2 типу та підтверджено ефективність такого діагностичного алгоритму для дифдіагностики пневмонії неонатального періоду.

Дисертаційну роботу завершують 6 висновків, які є обґрунтованими, логічними, відповідають меті та завданням, узагальнюють інформацію, одержану автором в результаті проведених досліджень, опрацювання й аналізу отриманих даних. Практичні рекомендації містять узагальнюючі положення та рекомендації щодо діагностики і дифдіагностики пневмоній

періоду новонародженості, що дуже важливо для практичної педіатричної служби.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаций опубліковано 10 наукових праць, у тому числі: 5 статей у фахових журналах, 1 патент України на корисну модель, 4 роботи у матеріалах конференцій.

Зміст автореферату відображає обсяг, методи дослідження, обґрунтовані результати, висновки та практичні рекомендації.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Принципових зауважень щодо мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації немає. Проте, разом із позитивною оцінкою дисертаційної роботи Ремінної Ірини Ігорівни слід вказати на редакційні огріхи, поодинокі стилістичні та друкарські помилки. За результатами досліджень варто було б підготувати інформаційний лист, методичні рекомендації для практичних лікарів.

У рамках дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Чи узгоджувалися етіологічні чинники інфікування матері (бактеріальна флора, цитомегаловірус, герпетична інфекція, токсоплазмоз) з етіологічними чинниками у новонародженого з вродженою пневмонією?
2. Які були покази до призначення довенних імуноглобулінів, свіжозамороженої плазми у Ваших пацієнтів? І як змінювалися досліджувані імунологічні показники (інтерлейкіни, TLR2) на фоні такої терапії (плазма, імуноглобуліни)?
3. З чим, на Вашу думку, пов'язана відсутність наростання маркерів запалення – показника СРБ, лейкоцитарного індекса, у значної частині пацієнтів з пневмонією в неонатальному періоді?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ремінної Інни Ігорівни «Імунопатогенетичні особливості неонатальних пневмоній», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, яка виконана під керівництвом професора О.С. Яблонь, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково

обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне завдання педіатрії – оптимізація діагностичного процесу неонатальних пневмоній у новонароджених на підставі вивчення імунологічних показників – рівня прота протизапальних цитокінів, Toll-подібних рецепторів 2 типу, що має суттєве значення як для педіатричної науки, так і для практики сучасної охорони здоров'я.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, методичним рівнем розробки теми, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Ремінної Інни Ігорівни «Імунопатогенетичні особливості неонатальних пневмоній» відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри педіатрії № 2

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор



Г.А. Павлишин


