

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України

Фесенко Улболган Абдулхамітівни

на дисертаційну роботу Городкової Юлії Вячеславівни

«Удосконалення інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.022 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 01.04.2021р. № 398 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Широке розповсюдження гострих пневмоній становить велику загрозу для дітей. Менеджмент ускладнених пневмоній є складним завданням і залишається відкритим для дослідження. Головними характерними ознаками пневмонії є дихальна недостатність та інтоксикація. Синдром ендогенної інтоксикації виникає внаслідок виснаження природних систем детоксикації, отже ефективними мають бути екстракорпоральні методи детоксикації при ендотоксикозі, але використання дискретного плазмаферезу в терапії ускладнених пневмоній у дітей досі залишається суперечливим у зв'язку з можливим розвитком ускладнень та відсутністю достатньої кількості досліджень, що свідчать про його ефективність при тяжких бактеріальних інфекціях. Вивчення ефективності плазмаферезу при тяжких неспецифічних інфекційних захворюваннях, зокрема – сепсисі у дітей продовжується.

Крім цього, у відділеннях анестезіології, інтенсивної терапії в порівнянні з іншими відділеннями багатопрофільної лікарні збудники

неспецифічних бактеріальних інфекцій характеризуються вищою резистентністю до антибіотиків. Тому все більше авторів визначають необхідність удосконалення існуючої практики застосування антибіотиків у стаціонарах, зокрема у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії. Отже, потреба в подальшому вивченні ролі еферентної детоксикації в терапії пневмоній ускладненого перебігу в дітей і нестримно зростаюча резистентність до антибактеріальних препаратів визначають актуальність даного дослідження.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи Городкової Ю.В. «Удосконалення інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку» актуальна, а проведене дослідження є значущим та важливим з теоретичної та практичної точок зору.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста» (№ державної реєстрації 0114U001397) та «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0120U101143).

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації

Викладені в дисертації наукові положення підтверджені достатнім репрезентативним матеріалом досліджень, які виконані на високому

методичному рівні. Мета дослідження полягає в підвищенні ефективності методів інтенсивної терапії дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу шляхом розробки диференційованого підходу до вибору методів лікування на підставі оцінки тяжкості перебігу захворювання та ефективності плазмаферезу за клініко-патогенетичними критеріями, аналізу мікробіологічного моніторингу. Автором досліджено 119 дітей: 28 дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу та 28 соматично практично здорових дітей (група контролю) – проспективна частина; 63 хворих – ретроспективна частина. Згідно дизайну дослідження, пацієнти були розподілені на п'ять груп: до основної ретроспективної групи 1 (n=39, 32,77 %) та до основної проспективної групи 3 (n=11, 9,24 %) увійшли пацієнти, яким у комплексі інтенсивної терапії проводився дискретний плазмаферез, до ретроспективної групи порівняння 2 (n=24, 20,17 %) та до проспективної групи порівняння 4 (n=17, 14,29 %) – пацієнти, яким проводилася базисна інтенсивна терапія. До контрольної групи 5 увійшли діти, що готувалися до планового оперативного втручання у хірургічному, урологічному відділеннях (соматично практично здорові діти, n=28, 23,53 %). В основній групі 1 виділено дві підгрупи в залежності від віку дітей: 1А – діти раннього віку (1-3 роки), n=18, 1В – дошкільного віку (3-7 років), n=21; також аналогічно розподілена на підгрупи друга група: 2А (n=11) та 2В (n=13). Результати спостереження обох груп оцінювалися при надходженні до відділення інтенсивної терапії; на 1 та 2 доби базисної інтенсивної терапії; у першій і третій групах – ще перед плазмаферезом, через 1 та 3 доби після плазмаферезу; у другій і четвертій групах – на 3 та 5 доби базисної інтенсивної терапії; у контрольній групі – перед проведенням планового оперативного втручання.

Статистичний аналіз проводився з використанням непараметричних та параметричних критеріїв відповідно до типу розподілу у вибірках, з обґрунтуванням достовірності результатів дослідження.

Таким чином, під час виконання роботи автором були застосовані сучасні відомі клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, формалізовані діагностичні шкали, обрано коректний методологічний підхід та відповідні статистичні методи обробки даних, що дозволяють вважати подані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації значущими і науково обґрунтованими.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше науково обґрунтовано, що позалікарняна пневмонія ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років, які потребували проведення плазмаферезу, характеризуються більшим ступенем ендогенної інтоксикації на другу добу базисної ІТ за температурною реакцією та ЧД, вищими значеннями кортизолу та каталази у порівнянні з ППУП, які не потребували проведення ПФ. Також виявлено значення показників ЧСС на першу і другу добу базисної ІТ, CaO_2 на другу добу базисної ІТ у вигляді прогностичних факторів проведення ПФ у дітей раннього віку з ППУП.

Вперше доведена доцільність використання на другу добу базисної інтенсивної терапії значення температури тіла вище $38,0\text{ }^\circ\text{C}$ у якості інструмента скринінгу необхідності у плазмаферезі (Se=80,0 %, Sp=88,0 % – для дітей раннього віку, Se=91,0 %, Sp=63,0 % – для дітей дошкільного віку, $p < 0,05$), ЧД>37 для дітей раннього віку (Se=100 %, Sp=50,0 %, $p < 0,001$, AUC=0,798), ЧД>42 для дітей дошкільного віку (Se=91,0 %, Sp=70,0 %, $p = 0,01$, AUC=0,778) на підставі ROC-аналізу для ідентифікації симптомів дуже тяжкої ендогенної інтоксикації.

Враховуючи особливості даних обстеження, удосконалений диференційований підхід до лікування хворих на позалікарняні пневмонії ускладненого перебігу у дітей 1-7 років.

Уточнено на базі проведеного порівняльного аналізу за температурною реакцією, рівнем показників лейкоцитарного індексу інтоксикації, ядерного

індексу інтоксикації та індексу зсуву лейкоцитів, ЧСС, частоти дихань, прокальцитоніну та кортизолу, нормалізацією процесів фібриноутворення статистично доведена ефективність ПФ.

Також набула подальшого розвитку концепція локального мікробіологічного моніторингу.

5. Практичне значення результатів дослідження

Дисертантом розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення показань до проведення плазмаферезу у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу, що дозволяє підвищити достовірність визначення показань до плазмаферезу та ефективність лікування (патент України на корисну модель № 136005 від 25.07.2019). Результати досліджень впроваджено в практику роботи відділень інтенсивної терапії чотирьох установ та навчальний процес на кафедрі дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні положення дисертації були представлені та обговорені на VII Національному Конгресі анестезіологів України (м. Дніпро, 2016 р.), III міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки ВІМСО-2016» (м. Чернівці, 2016 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації-2016» (м. Запоріжжя, 2016 р.), обласній науково-практичній конференції «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Сучасні аспекти медицини та фармації-2018» (м. Запоріжжя, 2018 р.), на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Компас анестезіолога» (м. Бердянськ, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні

аспекти медицини та фармації-2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.), Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2019 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.), XXII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання) (м. Київ, 2020 р.), Конгресі анестезіологів України (м. Київ, 2020 р.).

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 3 статті у наукових виданнях держави Європейського Союзу (Польща), 2 статті у наукових фахових виданнях України, 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, конгресів, 5 робіт без співавторів, отримано 1 патент на корисну модель. Наявні наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та які додатково відображають наукові результати дисертації. За матеріалами кожного розділу (літературний огляд, розділи 2-6) наявні опубліковані наукові праці, таким чином, основні результати дослідження повністю відображені у публікаціях.

7. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Обсяг та структура дисертації повністю відповідають вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року №979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Городкової Ю.В. відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина». Відсутнє порушення академічної доброчесності.

8. Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках друкованого тексту, одним томом, написана в класичному стилі і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Робота ілюстрована 21 рисунком та 33 таблицями. Список літератури містить 188 джерел (61 кирилицею та 127 латиницею). За структурою робота пропорційна.

Вступна частина включає усі складові, що передбачаються вимогами до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. У Вступі дисертант розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність досліджень. Завдання відображають алгоритм дій – структуру послідовних кроків дослідника в досягненні мети роботи. Кожна задача носить концептуальний характер, є самодостатньою, має розв'язання у висновках.

Розділ 1. Огляд літератури написаний з використанням достатнього об'єму літератури. Автором представлені сучасні дані вітчизняних та закордонних авторів щодо актуальності проблеми інтенсивної терапії та визначення тяжкості перебігу позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей, обґрунтована необхідність дослідження невирішених питань.

Розділ 2. Другий розділ містить клінічну характеристику обстежених дітей, опис методів втручань (базисної інтенсивної терапії при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку та методики проведення дискретного плазмаферезу), методів дослідження, статистичних методів обробки даних з детальним описом.

Розділ 3. В третьому розділі дисертант описує мікробіологічні особливості розподілу патогенів та антибіотикорезистентності при позалікарняних пневмоніях ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років. Визначені найбільш розповсюджені етіологічні патогени позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей віком 1-7 років та їх патерн резистентності на локальному рівні. Виявлений фактор ризику

полірезистентної інфекції при надходженні до ВАІТ у дітей віком 1-7 років з позалікарняною пневмонією ускладненого перебігу.

Розділ 4. В четвертому розділі дисертант досліджує особливості системи транспорту кисню, центральної гемодинаміки у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. Ретельно проаналізовані отримані дані та із застосуванням сучасних статистичних методів виявлені прогностичні фактори призначення плазмаферезу у дітей раннього віку, доведена ефективність та безпечність плазмаферезу за впливом на гемодинаміку.

Розділ 5. П'ятий розділ присвячений особливостям ендогенної інтоксикації, системи гемостазу у дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. Виявлена роль показників частоти дихань, температурної реакції в якості показань до проведення плазмаферезу, визначена ефективність плазмаферезу.

Розділ 6 присвячений дослідженню особливостей показників гуморального стресу, клітинного захисту, маркерів бактеріальної інфекції у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу. Досліджувались рівні кортизолу, каталази, прокальцитоніну, білку теплового шоку⁷⁰, індукцйбельної синтази оксиду азоту, інсуліну, глюкози та їх зміни в динаміці, кореляційні зв'язки. Ретельно проведений статистичний аналіз отриманих даних. Основні результати досліджень розділу викладені чітко та логічно, а також наочно проілюстровані рисунками. Виявлені важливі у науково-практичному плані факти, що вирізняються новизною.

У розділі 7 узагальнюються отримані дані та порівнюються основні результати дослідження з даними інших авторів. Наведений вплив застосування плазмаферезу у комплексній терапії на 30-денну летальність у дітей віком 1-7 років з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу.

Висновки в дисертації ґрунтуються на результатах власних досліджень та повністю відповідають сформульованим завданням. Дисертаційна робота

містить дані, що складають наукову новизну як в теоретичному, так і практичному відношеннях.

9. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційне дослідження є завершеною науковою роботою, що містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для певної галузі науки. Презентовані наукова новизна, достовірність і практичне значення одержаних результатів, що складають науковий результат. Дисертація написана грамотною державною мовою, майже не містить помилок. Щодо змісту дисертації зауважень не маю.

Зауваження щодо оформлення роботи, що виникли при рецензуванні дисертаційної роботи:

1. Текст дисертації дещо перенавантажений наведеними статистичними показниками достовірності результатів, що місцями утруднює читання.

2. В розділі аналізу та обговорення результатів наведено багато даних літератури для порівняння з власними результатами, деякі з них доцільніше було б помістити в розділі огляду літератури.

Вказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

У якості дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Якими Ви бачите перспективи застосування екстракорпоральних методів детоксикації в лікуванні COVID-19?
2. Як впливає плазмаферез на фармакокінетику антибіотиків при лікуванні пневмоній? Чи проводили Ви корекцію дозування та інтервалів введення антибіотиків на тлі застосування плазмаферезу?

10. Висновок

Дисертаційна робота Городкової Юлії Вячеславівни «Удосконалення інтенсивної терапії позалікарняних пневмоній ускладненого перебігу у дітей раннього і дошкільного віку» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішено актуальну наукову задачу. Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Таким чином, дисертаційна робота Городкової Ю.В. повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року № 979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

професор кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії факультету
післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Фесенко У. А.

Підпис професора Фесенко У.А. засвідчую,
Вчений секретар Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького

3.5.2024

