

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной деятельности
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский
федеральный университет
имени В. И. Вернадского»
д.м.н., профессор Кубышкин А. В.

« 01 » 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Суходольской Виктории Владимировны на тему: «Интегральная оценка состояния детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах. Прогнозирование риска развития БЦЖ-лимфаденитов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность для науки и практики

Диссертация Суходольской Виктории Владимировны посвящена одной из актуальных проблем педиатрии – усовершенствованию диагностики и профилактики осложнений после вакцинации против туберкулеза у детей раннего возраста. Несовершенство и незрелость состояния гомеостаза и иммунной системы у детей раннего возраста делают эту проблему актуальной как с медицинской, так и с социальной точки зрения. В настоящее время доказано, БЦЖ-вакцинация является единственным профилактическим мероприятием по контролю над туберкулезом во всем мире. Она обеспечивает защиту от туберкулезного менингита, диссеминированной формы туберкулеза и летальных исходов у детей раннего возраста. Однако в ряде случаев БЦЖ-

вакцинация может стать причиной развития осложнений, проявляющихся чаще всего поражением регионарных лимфоузлов. Изучению характера осложнений, возникающих после БЦЖ-вакцинации, посвящены многие работы. Описаны случаи регионарных БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-остеомиелитов, генерализованной БЦЖ-инфекции при различных первичных и вторичных иммунодефицитах. Проблема осложняется тем, что некоторые скрытые изменения гомеостаза и иммунного статуса клинически могут не проявляться (Ю.К. Абаев, 2006; В.К. Таточенко, 2014). Степень выраженности воспалительного процесса с учетом других гематологических показателей, как характеристика гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции у детей раннего возраста при развитии БЦЖ-лимфаденитов, изучены недостаточно. Систематизированных данных по изучению прогностической значимости показателей гемограммы, в частности, эндогенной интоксикации и общего реактивного потенциала, у детей раннего возраста с осложнениями после БЦЖ-вакцинации в литературе нет, что делает данное исследование весьма актуальным и в своем роде пилотным.

Исходя из вышесказанного, в работе поставлена **цель**: оценить состояние детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах путем изучения общего реактивного потенциала организма, иммунологической реактивности, показателей расширенной гемограммы и разработать критерии для прогнозирования риска развития БЦЖ-лимфаденитов.

Сформулированные 5 задач исследования соответствуют поставленной цели:

1. Исследовать клинико-эпидемиологические аспекты осложнений БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов.
2. Ретроспективно оценить значение перинатальных факторов у детей раннего возраста при вакциноиндуцированных регионарных БЦЖ-лимфаденитах в зависимости от штамма вакцины.

3. Установить прогностическую значимость показателей расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала и иммунитета у детей раннего возраста с БЦЖ-лимфаденитами при БЦЖ-вакцинации различными штаммами.
4. Определить критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.
5. Разработать и предложить алгоритм наблюдения за детьми раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины.

Основные научные результаты и значимость для науки и практики

В диссертационной работе автором получены новые данные о патогенезе БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов. Впервые на основе изучения индексов расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма проведена комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста с БЦЖ-ассоциированными лимфаденитами. У детей, имеющих БЦЖ-ассоциированные регионарные лимфадениты, установлены разной степени выраженности нарушения общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); эндогенной интоксикации (индексы расширенной гемограммы ЛИИ, РОН, ИРО, ИСКЛ, ЛГИ, ЯИИ) при иммунизации БЦЖ-вакциной различных штаммов.

Доказана значимость перинатальных и неонатальных факторов в формировании риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.

Разработана система диагностических критериев (алгоритм) прогнозирования риска развития БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов с целью ранней диагностики их развития.

Патогенетически обоснован оптимальный вариант иммунизации БЦЖ-вакциной – дифференцированный индивидуальный подход к БЦЖ-вакцинации новорожденных и детей раннего возраста с учетом вакцинального штамма и групп риска.

Диссертация изложена на русском языке, построена типично. Основная часть изложена на 133 страницах и включает в себя введение, шесть разделов, анализ и обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации.

В разделе «Введение» обоснована актуальность данного исследования, научная новизна, степень достоверности и апробация результатов, внедрение в практику результатов исследования.

Первый раздел является аналитическим обзором литературы и состоит из 4 последовательных подразделов: некоторые аспекты проблемы туберкулеза у детей; специфическая профилактика туберкулеза у детей; иммунный ответ на вакцинацию; осложнения БЦЖ-вакцинации. Материал изложен в хронологической последовательности, в исчерпывающем объеме. Раздел написан научным языком, легко читается. Автором использованы отечественные и зарубежные источники.

Во втором разделе автор дает описание материалов и методов исследования на современном этапе. Исследование проведено на достаточном клиническом материале. В исследовании принимали участие 345 детей. Из них 206 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей датский штамм SSI (Копенгаген); 83 ребенка, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей российским штамм БЦЖ-1 (Москва); 56 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной со сниженным антигенным составом штамма БЦЖ-1 (Москва) – БЦЖм; 30 условно здоровы не привитые дети. Избранные методологические подходы отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Использованные методы исследования малоинвазивные и информативные. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium II с использованием программных пакетов Excel XP (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (StatSoft Ins., США), MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004–2013 гг.).

Для параметрических показателей осуществлялся расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии (σ^2) и достоверного

интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Парная проверка достоверности отличий значений параметров для независимых выборок между контрольной и исследуемыми группами осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента (tst) и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Для сравнения эффективности выявления БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста использовался метод анализа ROC-кривых – операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic curves). Для разработки критериев прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов был применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда.

Указанные методы статистического анализа позволили получить убедительные данные и сделать определенные выводы.

В 3 разделе «Эпидемиологические и физиологические аспекты состояния новорожденных детей» автор освещает влияние различных факторов на плод и новорожденных. Диссертантом сформировано мнение, что с учетом этих факторов можно определить таких детей в группы «риска» по развитию поствакцинальных осложнений и дифференциального подхода к вакцинации БЦЖ.

Результаты исследования приводятся в четвертом разделе, который состоит из пяти подразделов. В разделе 4.1 описываются клинические проявления БЦЖ-лимфаденитов у детей раннего возраста в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины. Раздел 4.2 раскрывает оценку индексов расширенной гемограммы у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от БЦЖ-вакцины различных штаммов. В разделе 4.3 дается характеристика показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах. Прогностическая модель оценки реактивного потенциала организма детей, угрожаемых по развитию БЦЖ-индуцированных лимфаденитов показана в

разделе 4.4. На основе полученных данных автором разработаны критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста, которые отражены в разделе 4.5.

В пятом разделе диссертант приводит клинические примеры БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста, где наглядно отражены выявленные изменения показателей гемограммы, в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины.

В шестом разделе диссертантом проанализированы результаты катamnестического наблюдения за детьми с вакциноассоциированными лимфаденитами. Сделаны выводы, что вакцинация детей раннего возраста БЦЖ-вакцинами различного штаммового состава вызывает в редких случаях развитие осложнений в виде регионарных БЦЖ-индуцированных лимфаденитов, но адекватный ответ иммунной системы приводит к благоприятному завершению данных поствакцинальных осложнений.

В разделе «Анализ и обсуждение полученных результатов» и заключении диссертант проводит систематизированный анализ полученных данных и формулирует выводы исследования, предлагает практические рекомендации.

Список использованной литературы включает 218 источников, из них 145 отечественных и 73 иностранных. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками.

Выводы, сделанные на основании самостоятельно проведенных исследований, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом.

Диссертационная работа, несомненно, имеет значимость для практической педиатрии. В частности, прогнозирование и ранняя диагностика осложнений в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов позволят повысить эффективность БЦЖ-вакцинации. Разработанные критерии прогнозирования развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов на основе перинатальных и неонатальных факторов риска, способствуют дифференцированному подходу к процессу вакцинации у детей раннего возраста. Комплексная оценка состояния

здоровья детей раннего возраста с учетом показателей и индексов расширенной гемограммы позволяет расширить представления о степени эндогенной интоксикации, характере воспалительного процесса, нарушении иммунологической реактивности, аллергизации организма у детей раннего возраста с регионарными БЦЖ-лимфаденитами при вакцинации различными БЦЖ-штаммами. Выявленные корреляционные связи между размерами лимфоузлов и уровнем IgM, а также разработанный алгоритм наблюдения дают возможность ранней диагностики БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.

По результатам исследования опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 из перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР, РФ, Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Основные положения работы представлены на 8 региональных и зарубежных конференциях и форумах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации Суходольской Виктории Владимировны на тему «Интегральная оценка состояния детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах. Прогнозирование риска развития БЦЖ-лимфаденитов» могут создать научную основу для разработки дифференцированного подхода к БЦЖ-вакцинации, а также быть использованы в учебных программах высшего профессионального и послевузовского образования по специальности «педиатрия».

Общие замечания

Диссертационная работа написана стилистически грамотно, хорошо оформлена технически. По работе имеются отдельные замечания:

1. Целесообразно по тексту использовать одно из приведенных определений: либо «вакциноиндуцированные лимфадениты» либо «вакциноассоциированные лимфадениты».

2. Имеет место некоторая перегруженность речевыми оборотами в выводах исследования.

Необходимо отметить, что эти замечания не носят принципиальный характер и не уменьшают научно-практическую значимость рецензируемой диссертационной работы Суходольской В.В.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Суходольской Виктории Владимировны на тему «Интегральная оценка состояния детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах. Прогнозирование риска развития БЦЖ-лимфаденитов», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бобровицкой Антонины Ивановны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, решающую важную задачу педиатрии – улучшения диагностики и профилактики развития осложнений БЦЖ-вакцинации в виде вакциноассоциированных регионарных лимфаденитов на основе научно-обоснованных критериев риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов при использовании БЦЖ-вакцины различных штаммов.

Структура диссертации и автореферата является полной и законченной, выводы и рекомендации четко сформулированы, обоснованы, статистически грамотно показаны и представляют собой логическое следствие последовательно выполненных задач исследования.

Автореферат по содержанию и публикации в полной мере отображает содержание диссертации.

По актуальности, содержанию, уровню научной новизны и практической значимости диссертационная работа Суходольской В.В. соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия и требованиям, установленным п.2.2 для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук Положения о присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. №2-13, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Медицинской академии имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» от 31 октября 2019 г., протокол № 9.

Заведующий кафедрой педиатрии,
физиотерапии и курортологии
ФПМКВК и ДПО Медицинской академии
имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
д.м.н. (14.01.08 – педиатрия), профессор



Николай Николаевич Каладзе

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского»,
295007 Российская Федерация, г. Симферополь, проспект Академика
Вернадского, 4.

Телефон: +7 (3652) 54-50-36

Официальный сайт: www.cfuv.ru

E-mail: cf_university@mail.ru