

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора, завідувачки науково-практичної групи стрес-асоційованих розладів та преморбідних станів у дітей ДУ «ШАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» Квашніної Людмили Вікторівни на дисертаційну роботу Гаращенко Т.А. «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)», поданої до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ШАГ ім.акад.О.М. Лук'янової НАМН України», створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ШАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» (протокол №2 від 27.02.2024 р.) та Наказу ДУ «ШАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» № 2.6-33/1/58 від 13.03.2024 р., на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність дисертаційної роботи Т.А.Гаращенко обумовлена сталим зростанням рекурентних респіраторних інфекцій у дітей.

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) – вкрай актуальна проблема сучасної педіатрії. Раніше таких пацієнтів відносили до групи тривало та часто хворіючих дітей, але, на сьогодні, спеціалісти вже відмовилися від використання цього терміну. Однак, як би не трактувалася ця патологія, у практичній діяльності дитячий лікар або лікар загальної практики – сімейної медицини щоденно стикається з такими хворими.

Повторні епізоди гострих респіраторних інфекцій виникають внаслідок транзиторних та корегуємих відхилень у функціонуванні захисних систем організму, які визначають вікову стійкість дитини до захворювань. За різними статистичними даними, пацієнти з РРІ складають $\frac{1}{4}$ всього дитячого населення.

Особливої гостроти набуває ця проблема, враховуючи не тільки зростання її частоти і різноманіття клінічних форм, а і стійкість до існуючих методів лікування.

У генезі схильності до повторних респіраторних інфекцій та в процесі формування групи дітей з РРІ провідну роль відіграють дизонтогенетичні фактори, що реалізуються на тлі спадкової схильності і впливу несприятливих соціальних

факторів.

Порушення в ранньому онтогенезі на різних стадіях (дизонтогенез) і перш за все в анте- і перинатальному періодах, що супроводжуються хронічною гіпоксією плода, фетоплацентарною недостатністю, імунологічними порушеннями в системі мати-плацента-плід можуть обумовлювати морфофункціональну незрілість, дезінтеграцію основних функціональних систем в процесі постнатального розвитку. Найбільш чутливими до пошкоджень впливів дизонтогенетичних факторів є центральна нервова і імунна системи. Це обумовлює високу питому вагу неврологічних відхилень, невротичних і поведінкових порушень у «істинно» часто хворіючих дітей.

У структурі захворюваності часто хворіючих дітей домінує (81-83,2%) патологія органів дихання. Серед етіологічних факторів питома вага вірусних інфекцій становить 65-90%. Найбільш часто виділяються віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальних віруси. При проведенні вірусологічного обстеження у часто хворіючих дітей, які перебувають в періоді клінічного благополуччя, в 52% випадків виявляються респіраторні віруси; асоціація з 2 і більше вірусів визначається у 36% дітей.

Серед бактеріальних збудників, що викликають респіраторні інфекції, провідне місце займають *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Str. piogenis*, *St. aureus*. При цьому носійство асоціацією *Str. pneumoniae* і *Haemophilus influenzae* визначається у часто хворіючих дітей в 2 рази частіше, ніж у тих, що хворіють рідко.

Наведені дані є непрямим підтвердженням порушень в імунній системі таких дітей. Незважаючи на велику кількість досліджень особливостей імунної системи у дітей з РРІ, ставлення до даної проблеми неоднозначно. Більшість вчених вважають, що для часто хворіючих дітей характерні транзиторні, корегуємі відхилення в захисних системах організму, які не мають стійких органічних порушень. Однак порушення в імунній системі цих дітей, перш за все, пов'язані з її морфофункціональною незрілістю і носять дизонтогенетичний характер, що обумовлює їх поліморфізм. Найбільш частими є недостатність місцевого імунітету і системи інтерферону, які виступають в якості першої ланки захисту від

респіраторних інфекцій. Зниження секреторного IgA визначається у 85% часто хворіючих дітей. Продукція α -інтерферону знижена у 70% часто хворіючих дітей і в 2,5 рази нижче у порівнянні з рідко хворіючими, а γ -інтерферону – у 89% дітей і у 5,7 разів нижче у порівнянні, з дітьми, що хворіють рідко. Важливим є факт виявлення в крові часто хворіючих дітей циркулюючого «раннього» інтерферону, що, поряд з переважним пригніченням γ -інтерферону, можна розглядати як наслідок дизонтогенетичних порушень, що ведуть до функціональної незрілості, недостатності системи інтерферону, коли вона затримується на рівні реагування плода та новонародженого. Даний інтерферонодефіцит іноді може бути наслідком генетично детермінованої дефектності системи інтерферону. На користь останнього твердження свідчить вивчення особливостей інтерфероноутворення в сім'ях дітей з найбільш високою сприйнятливістю до ГРВІ. Вони показали значне зниження продукції, переважно у-інтерферону у матерів і сибсів часто хворіючих дітей.

Особливу увагу привертають дані, щодо збільшення частоти РРІ і більш тяжкого перебігу респіраторної патології у дітей після перенесеної коронавірусної хвороби, що здебільшого пов'язано зі станом імунної системи у дітей цієї групи.

Автором дисертаційної роботи, на основі результатів ретроспективного аналізу дітей, які переохворіли на COVID-19 встановлено, що 47,2% дітей страждали РРЗ, серед яких у 22,3% фіксувався тяжкий перебіг коронавірусної хвороби. Захворювання супроводжувалося інтоксикаційним синдромом з лихоманкою, загальною слабкістю, головним болем. Такі симптоми, як кашель, візінг, задишка переважали серед дітей з РРІ, порівняно з епізодично хворіючими дітьми.

Аналізуючи медико-соціальні фактори, що сприяють розвитку COVID-19 серед дітей, автор звернула свою увагу на існуючий зв'язок між рівнем вітаміну D та частотою повторних епізодів РРІ. У дітей з недостатнім рівнем і дефіцитом 25(OH)D, ризик інфікування вірусом SARS-CoV-2 збільшувався у 2-4 рази. Також, встановлено зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю перебігу COVID-19 у дітей з РРЗ.

За останні роки опублікована значна кількість наукових праць, присвячених

зростанню патології органів дихання, що співпало зі збільшенням розповсюдженості дефіциту вітаміну Д та його недостатності серед дорослої і дитячої популяції.

На теперішній час отримано достовірні дані про знижену забезпеченість або дефіцит вітаміну Д в організмі у більшості хворих на захворювання органів дихання різної етіології, як інфекційної, так і алергічної. Розроблено та впроваджуються в практику різні методи саплементації вітаміну Д для дітей з цією патологією. Проте роль вітаміну Д при РРІ у дітей різних вікових груп, які переохворіли на COVID-19 не досліджена, не уточнено його вплив на перебіг РРІ, їх частоту та взаємозв'язки з генетичною складовою реалізації порушень толерантності дитячого організму і ролі генетично-молекулярних чинників у перебігу COVID-19, а саме поліморфізмів I/D гена ACE1 та rs12979860 гена IFNL. Все це визначає безсумнівно новизну даного дослідження.

Перенесений епізод COVID-19, як і недостатність або дефіцит вітаміну Д, є додатковими факторами, що впливають на вже існуючі зміни імунної системи у дітей з РРІ.

Так як відомо, що майже у 62% обстежених часто хворіючих дітей визначаються порушення в Т-ланці імунітету, перш за все, хелперної активності, CD3, CD4 фенотипів Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, збільшення О-клітин, що не несуть маркерів Т-або В-лімфоцитів. При цьому виявлена достовірна кореляційна залежність між кількістю хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів і продукцією γ -інтерферону. Порушення в В-ланці виявляються рідше, в основному вони пов'язані зі зниженням в сироватці крові IgA, у деяких дітей відзначається підвищення загального IgE, зниження IgG.

В цілому, для дітей з РРІ характерний незрілий, інфантильний тип імунологічного реагування, що не забезпечує оптимальної адаптації дитини до зовнішнього середовища. При цьому може виявлятися недостатність різних ланок імунної системи, яка тісно пов'язана з порушеннями в онтогенезі дитини.

У зв'язку з цим реабілітація дітей з РРІ повинна бути спрямована не тільки на використання імуномодуючої терапії і корекцію відхилень в імунній системі,

але, перш за все, на створення оптимальних умов для її дозрівання і існування.

Виходячи з викладеного вище, дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)» є надзвичайно актуальною, оскільки метою її є удосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у період пандемії COVID-19 шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням медико-соціальних факторів ризику, поліморфізмів rs12979860 гена IFNL та I/D гена ACE1, стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D.

Автором відповідно меті сформульовано 5 конкретних завдань та визначено і застосовано для їх вирішення сучасні клінічні, біохімічні, морфологічні, генетичні дослідження з проведенням генотипування та сучасні методи медико-статистичного аналізу.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені достатнім обсягом клінічних спостережень. Кількість клінічних спостережень залежала від етапів дослідження. Так, перший етап дослідження передбачав ретроспективне вивчення медичної документації 199 дітей віком від 6 до 17 років, які перехворіли на COVID-19 з лабораторно підтвердженим діагнозом. На другому етапі дисертаційного дослідження шляхом анкетування за допомогою розробленого опитувальника було визначено медико-соціальні фактори ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також визначався вітамін D-статус і молекулярно-генетичні фактори у 144 дитини з РРЗ (94 хворіли та 50 - не хворіли на лабораторно підтверджений COVID-19). При цьому обстежено 205 практично здорових дітей серед яких 105 дітей мали в анамнезі COVID-19 та 50 осіб, які не перенесли даного захворювання. На третьому етапі дослідження, проведено вивчення впливу перенесеного COVID-19 на стан респіраторної системи дітей з РРЗ.

Отримані результати клінічного, біохімічного, інструментального, морфологічного та генетичного досліджень детально проаналізовані. Автор

дисертації проявила себе як кваліфікований лікар та здібний до наукової роботи фахівець, котрий добре володіє матеріалом своїх спостережень, вміє об'єктивно оцінювати і осмислювати результати, отримані при обстеженні пацієнтів і робити відповідні висновки.

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи полягає в тому, що автором доповнено наукові дані щодо медико-соціальних факторів ризику, особливостей перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями на тлі недостатності або дефіциту вітаміну D.

Встановлено кореляційну залежність між концентрацією 25(OH)D та частотою повторних епізодів PI, а також тяжкістю перебігу COVID-19 серед дітей з PPЗ та вперше оцінено вплив саплементації холекальциферолом у дітей з PPЗ з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL.

Вперше визначено взаємозв'язок між генотипом CC за поліморфізмом rs12979860 гену IFNL та PPЗ, включаючи COVID-19, який супроводжується ураженням легень.

Встановлено, що у 47,5% дітей з PPЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися більш виражені зміни з боку респіраторної систем, які асоціювалися з порушеннями легеневої функції, запальними змінами дихальних шляхів.

Автором вперше оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів за показниками експресії CD68⁺ (макрофагів) та CD56⁺ (NK-клітин) та визначена залежність встановлених змін від тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей з PPЗ.

Практичне значення результатів полягає в оптимізації лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Для впровадження в клінічну практику рекомендовано обов'язкове визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові для оцінки вітамін D статусу хворих з PPЗ.

Для підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у дітей з РРІ, особливо тих, що перенесли COVID-19 розроблено та апробовано метод патогенетично обґрунтованої корекції із застосуванням персоналізованого курсу холекальциферолу, залежно від його вихідного рівня в сироватці крові та інтраназального інтерферону з загальнооздоровчими рекомендаціями (раціональне харчування, ЛФК, дихальні вправи), відповідно до розробленого алгоритму з урахуванням комплексу факторів ризику.

Основні положення дисертації викладено у 17 наукових працях, з них 2 оглядові статті, 5 оригінальних статей, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі з міжнародною участю, отримано 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір.

Дисертація викладена державною мовою на 223 сторінках тексту, включає вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел літератури та 3 додатки.

Перелік літературних джерел включає 299 джерел.

Щодо окремих розділів дисертації, то треба відмітити як позитивний факт те, що огляд літератури всебічно висвітлює стан проблеми РРЗ у дітей. Автор наводить дані про її розповсюдженість, патогенетичні механізми формування з акцентом на імунологічних особливостях і ролі дефіциту вітаміну D та перенесеного COVID-19 у період пандемії. Представлено сучасні підходи до діагностики та лікування, акцентовано увагу на важливості оцінки статусу вітаміну D та впливу перебігу COVID-19 у дітей.

Згідно сучасним вимогам до дисертаційної роботи детально представлено матеріали і методи дослідження. Наведено дизайн, вказано про додержання основних положень біоетики та законодавства при проведенні наукових досліджень у пацієнтів дитячого віку.

Розділи, що містять дані клінічних спостережень автора, результати

цілеспрямованих біохімічних, морфологічних та генетичних досліджень у обстежених дітей викладені грамотно, доступно, ілюстровані 20 таблицями та 24 рисунками.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи Гаращенко Т.А. немає, але є **побажання** провести деякі зміни дизайну алгоритму, який наведений у розділі 6, з корекцією окремих блоків, для подальшого впровадження в практичну діяльність.

В процесі рецензування дисертації виникло **ряд запитань**, відповіді на які бажано заслухати при обговоренні результатів дисертаційної роботи.

1. Яку форму з існуючих фармакологічних препаратів вітаміну D було обрано для саплементації цього вітаміну у пацієнтів з РРЗ? Чим був обґрунтований вибір препарату?

2. Яку дозу вітаміну D Ви вважаєте найбільш ефективною і науково обґрунтованою для дітей з РРЗ і чи повинна вона відрізнятися з урахуванням перенесеного COVID-19? Яку тривалість курсу вітаміну D Ви рекомендуєте у дітей з РРЗ?

3. Що, на Ваш погляд, ще може бути введеним до лікувального комплексу дітей з РРЗ, які хворіють в період пандемії на COVID-19, враховуючи основні ланки патогенезу цього захворювання?

Висновок

Дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни на тему «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)» виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Уманець Тетяни Рудольфівни та доктора біологічних наук, професора Лівшиць Людмили Аврамівни, яка подана до разової спеціалізованої вченої ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 228 "Педіатрія" є завершеним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної задачі педіатрії - удосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у період пандемії COVID-19

шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням медико-соціальних факторів ризику, поліморфізмів rs12979860 гена IFNL та I/D гена ACE1, стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни на тему «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)» відповідає вимогам п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії, затверджених Наказом МОН України від 12.01.2017 р. №40.

Завідувачка науково-практичною групою
стрес-асоційованих розладів та
преморбідних станів у дітей

ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», д.мед.н., професор

 Квашніна Л.В.

Підпис д.м.н., проф. Квашніної Л.В. засвідчую

Учений секретар

ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», к.мед.н.





Мірошников О.О.