

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента – завідувача відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук, професора Шадрина Олега Геннадійовича на дисертаційну роботу Гаращенко Тетяни Андріївни «Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)», яка подана до разової спеціальної вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно до рішення Вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №2 від 27.02.2024 р.) та Наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка 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 теми дисертації не викликає сумнівів, що зумовлено стрімким зростанням частоти респіраторних інфекцій серед дитячого населення не лише в Україні, а і у всьому світі. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) займають перше місце серед усіх захворювань і 85,0% цих інфекцій припадає на дитячий вік. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на респіраторні інфекції припадає 6% від загальної кількості захворювань. У структурі захворювань дітей віком 4-14 років, хвороби органів дихання займають провідне місце та становлять 25%. За даними ВООЗ, загальна резистентність до інфекцій на 60,0% залежить від способу життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану. До тригерних факторів рекурентних респіраторних інфекцій (РРЗ) у дітей відносять: відвідування організованих дошкільних

колективів, пасивне тютюнопаління, забрудненість повітря у містах, побутові умови проживання. До теперішнього часу залишаються не визначеними фактори ризику інфікування, тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і, насамперед, серед дітей з РРЗ. В доступній літературі відсутні дані щодо впливу перенесеної коронавірусної хвороби на стан здоров'я дітей, зокрема на подальшу схильність до повторних епізодів ГРІ та їх тяжкість перебігу.

Враховуючи вже встановлені та вивчені взаємозв'язки між станом забезпеченості вітаміном D та частотою ГРВІ серед дітей в період COVID-19, підкреслюється необхідність визначення ролі даного нутрієнту у ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 та тяжкому перебігу захворювання, серед дітей з РРЗ. Більше того, на сьогоднішній день активно вивчається роль генетичних чинників, а саме встановлення спадкової схильності до розвитку розвитку

COVID-19 та їх роль у перебігу захворювання. Дані аспекти окреслюють вагомість вдосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями у період пандемії COVID-19, шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням факторів ризику.

Тому дисертаційну роботу Гаращенко Тетяни Андріївни, яка присвячена оптимізації лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) можна вважати актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», є фрагментом науково - дослідницької роботи «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні» (номер державної реєстрації 0120U104508) та «Розробити

персоніфікований прогноз перебігу COVID-19 у дітей на підставі маркерів спадкової схильності” (номер державної реєстрації 0123U102780).

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

Основні положення роботи є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки дисертаційну роботу виконано на достатній кількості клінічного матеріалу (199 пацієнта із лабораторно підтвердженим COVID-19 та 100 епізодично хворюючих дітей віком 6-17 років) з використанням сучасних методів дослідження, які відповідають меті та завданням роботи. У всіх хворих ретельно вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювання, а також проведена оцінка результатів лабораторних, інструментальних, генетично-молекулярних методів обстеження. Правильний, методичний підхід до всебічного статистичного аналізу отриманих результатів, забезпечив виконання поставлених завдань.

Авторкою представлені чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розроблений індивідуалізований алгоритм лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби.

Таким чином, кількість обстежених хворих, достатній об'єм комплексного лабораторно-інструментального дослідження, вірно обрані методи статистичного обрахунку даних, дозволили авторці дисертаційної роботи на засадах доказової медицини обґрунтувати основні положення, висновки та рекомендації своєї наукової праці.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна проведених досліджень полягає у доповненні наукових даних щодо медико-соціальних факторів ризику, особливостей перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюванням;

Авторкою вперше визначено взаємозв'язок між генотипом CC за поліморфізмом rs12979860 гену IFNL та PP3, включаючи COVID-19, який супроводжується ураженням легень.

Вперше вивчено вплив саплементації холекальциферолу серед дітей з PP3 з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL.

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 PP3.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати дослідження надали можливість: розробити та запропонувати алгоритм ведення дітей з PP3 з урахуванням комплексу факторів ризику, що дозволяє оптимізувати підходи до призначення лікувально-профілактичних заходів для даної категорії дітей.

З метою раннього прогнозування розвитку COVID-19, доведено доцільність встановлення генотипів за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL та визначення вітамін-D статусу серед дітей з PP3.

Розроблено комплекс діагностичних заходів, які включають спірометричне дослідження з оцінкою гіперреактивності бронхів, визначення клітинного складу та імуноцитохімічних маркерів макрофагів та NK-клітин у мазку відбитку зі слизової носа та індукованого мокротиння для діагностики пост-COVID змін з боку респіраторної системи у дітей з PP3, які перехворіли на середньотяжкі та тяжкі форми COVID-19.

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з PP3 аспіранткою розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету опитувальник «Анкета вивчення поширеності захворювання на коронавірусну хворобу (SARS-CoV-2) у дітей з урахуванням стану загального, психосоматичного здоров'я та медико-біологічних і соціальних факторів ризику», що дозволяє

встановити медико-соціальні та медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За даними дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, з них 2 оглядові статті, 5 оригінальних статей, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, у тому числі з міжнародною участю, отримано 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Серед усіх статей 7 статей опубліковано у журналах, які індексуються у Scopus. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях.

Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях. Публікації містять власні результати досліджень та не повторюються.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота написана державною мовою на 233 сторінках друкованого тексту, що складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та трьох додатків. Текст дисертації містить 20 таблиць та 24 рисунки. Список літератури, включає 299 літературних джерела, з яких 66 кирилицею та 233 латиницею.

Вступ дисертації обґрунтовує актуальність дослідження, окреслено мету та завдання для її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також інформація про апробації матеріалів дисертаційного дослідження та кількість публікацій за темою роботи.

Перший розділ дисертації присвячений літературному огляду. Огляд літератури ретельно систематизовано, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння

проблеми рекурентних респіраторних захворювань серед дітей в період пандемії COVID-19.

У другому розділі дисертації міститься вичерпна інформація про дизайн дослідження та методологію його виконання, матеріали і методи дослідження. Дисертанткою використані сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт.

Третій розділ присвячений результатам ретроспективного аналізу історій хвороб дітей з РРЗ, які перенесли лабораторно підтверджений COVID-19. Дисертанткою визначено провідні симптоми під час коронавірусної хвороби серед дітей з РРЗ. Визначено важкість перебігу захворювання, частоту повторних випадків COVID-19 серед обстежуваної когорти дітей, а також оцінено спектр вірусних збудників РІ.

Четвертий розділ присвячено визначенню факторів ризику РРЗ та COVID-19 серед дітей. Встановлено побутово-соціальні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з РРЗ, а саме проживання в гуртожитках та кімнатах, в сім'ях, що складаються з ≥ 5 членів, тобто в таких умовах де є неможливим соціальне дистанціювання, котре рекомендовано при пандемії COVID-19, а також відвідування дитячих гуртків є вагомим фактором в інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 дітей з РРЗ. В той час як медико-біологічними факторами виступають: неповна вакцинація дітей, перенесені в анамнезі пневмонії у віці до 3 років. Також в даному розділі доведено, що рівень вітаміну D корелює з перенесенням COVID-19 в анамнезі, а також з частотою повторних епізодів вірусних інфекцій у дітей та встановлено генетично-молекулярні характеристики, котрі впливають на розвиток коронавірусної хвороби та її тяжкого перебігу, а саме встановлено, що генотип CC гена IFNL є генотипом ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 та ураження легень при ньому.

У п'ятому розділі висвітлено результати оцінки стану мукозального імунітету в пост-COVID період. Оцінено функцію зовнішнього дихання серед дітей з РРЗ, які перехворіли на COVID-19, яка характеризувалась: легкими рестриктивними порушеннями - у 47,5% хворих, негативними

бронходилатаційним та позитивним бронхопровокаційним тестом з фізичним навантаженням - у 10,0% дітей. Аспіранткою було також оцінено кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового 25(OH)D серед дітей з РРЗ, які перенесли COVID-19 в анамнезі та кількістю CD56+ та встановлено позитивну кореляцію між рівнем сироваткового 25(OH)D та популяцією CD56+ ($r = 0,61$; 95% CI 0,48-0,86; $p = 0,001$).

У шостому розділі представлено наукове обґрунтування та розробка алгоритму лікувально-профілактичних заходів у дітей з РРЗ, які перенесли COVID-19. Відповідно результатам дослідження впливу саплементції вітаміну D в епідемічний сезон РІ, було встановлено, що дітям з дефіцитом чи недостатнім рівнем сироваткового 25(OH)D та при носійстві генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, дозування 2000 МО/день є недостатнім для профілактики РІ, включаючи COVID-19. Це обґрунтовує необхідність диференційованого дозування холекальциферолу, в діапазоні $\geq 2000 - \leq 4000$ МО/день.

Враховуючи, що серед дітей з РРЗ одним із факторів ризику повторних епізодів РІ та COVID-19, є носійство генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, при наявності контакту з хворим РІ, включаючи коронавірусну хворобу, в комплекс лікувально-профілактичних заходів рекомендувати додатково інтерферонпрофілактику.

Дітям, які перехворіли на COVID-19 та при стійких змінах мукозального імунітету (зниження експресуючих NK-клітин в слизовій дихальних шляхів), рекомендувати призначення мукозальних вакцин.

Одержані результати стали підґрунтям для висновків та практичних рекомендацій. Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту роботи і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час аналізу дисертаційної роботи Гаращенко Тетяни Андріївни за темою **“Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)”** та наукових публікацій не було виявлено ознак плагіату, фальсифікації чи інших запозичень та порушень академічної доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати проведених досліджень впроваджено в практику Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня №6 Дніпровської міської ради», педіатричне відділення, Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», педіатричне відділення №2, Комунального підприємства «Криворізька міська клінічна лікарня Криворізької міської ради №8» педіатричне відділення, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділення дитячої пульмонології та алергології у дітей, інфікованих та хворих на туберкульоз.

Отримані результати заслуговують на подальше впровадження в практичну діяльність сімейних лікарів, педіатрів.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо змісту та її оформлення

Дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни є завершеною науковою працею, яка за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт та заслуговує позитивної оцінки.

Зауваження щодо змісту та її оформлення

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів не має. Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертанту пропонується дати відповіді на наступні **запитання**:

1. Чи вдалося Вам визначити відмінності перебігу COVID-19 під час повторних епізодів даного захворювання, чи були відмінності в тяжкості перебігу?
2. Чи існують офіційні дані щодо поширеності рекурентних респіраторних захворювань у загальній педіатричній популяції України?
3. Чим було обгрунтовано вибір поліморфізмів генів, які Ви вивчали у дітей з рекурентних респіраторних захворюваннями?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гарашенко Тетяни Андріївни **“Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)”**, що подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії - оптимізація лікувально-профілактичних заходів серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії COVID-19 шляхом вивчення факторів ризику коронавірусної хвороби, особливостей її клінічного перебігу, стану респіраторної системи та розробки алгоритму ведення даної категорії дітей в період пандемії.

Загальна оцінка дисертаційної роботи цілком позитивна.

Дисертаційна робота Гарашенко Тетяни Андріївни **“Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)”**

повністю 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 Кабінетів Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 та вимогам до оформлення дисертації, які представляються до наукового ступеня доктора філософії, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р., а її автор Гаращенко Тетяна Андріївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Завідуючий відділення проблем харчування
та соматичних захворювань дітей раннього
віку ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і
гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України»,
доктор медичних наук, професор



Олег ШАДРІН

Підпис засвідчую,
Вчений секретар
ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства та гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової
НАМН України»,
кандидат медичних наук



Олександр МІРОШНИКОВ