

ВІДГУК

офіційного опонента - професора кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Ільченко Світлани Іванівни 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.

Дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни присвячена актуальній проблемі педіатрії – оптимізації лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ). Враховуючи те, що за даними ВООЗ захворювання органів дихання посідають одне з перших місць у загальній структурі захворюваності серед дітей, проблема частих повторних епізодів респіраторних інфекцій або рекурентних респіраторних захворювань є безперечно важливою на сьогоднішній день, так як перш за все при РРЗ знижується якість життя пацієнтів дитячого віку, виникає вагомий дефект стану здоров'я, частіше спостерігаються ускладнення, що потребують стаціонарного лікування та антибіотикотерапії. На додаток, часті повторні епізоди респіраторних інфекцій можуть мати затяжний перебіг

та в майбутньому сприяти формуванню хронічних захворювань респіраторної системи, хронічних вогнищ інфекцій, анемії, синдрому хронічної втоми, лімфаденопатії, повторних бронхообструкцій.

З позиції сучасної епідемічної ситуації у світі, що зумовлено поширенням нового коронавірусу (SARS-CoV-2), особливий інтерес серед вчених викликає перебіг COVID-19 серед дітей з РРЗ, його віддалені наслідки на респіраторну систему, подальшу схильність до повторних епізодів ГРІ, тяжкість перебігу та вплив на стан здоров'я даної когорти дітей загалом. Також, актуальним на сьогодні є визначення факторів ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 дітей з РРЗ, а особливо роль генетичних чинників. На початку пандемії вченими з багатьох країн світу активно вивчалася роль поліморфних варіантів rs12979860 гена IFNL та I/D гена ACE1 у схильності до інфікування вірусом SARS-CoV-2 та важкому перебігу захворювання, але в популяції українських дітей такі дослідження є лімітованими. Зважаючи на це, визначення генотипів та алелів за даними поліморфізмами є важливим для прогнозування перебігу захворювання серед дітей в Україні.

З численних досліджень вітаміну D відомо про його роль у резистентності організму до респіраторних вірусних агентів, більше того, так як в період пандемії COVID-19, даний вітамін позитивно зарекомендував себе як у профілактиці, так і у лікуванні даного захворювання, це безсумнівно підкреслює актуальність вивчення його ролі у профілактиці частих ГРІ та повторних епізодів COVID-19 серед дітей з РРЗ в епідемічний сезон.

Таким чином, враховуючи поширеність РРЗ серед дитячого населення, їх вплив на стан здоров'я дітей, дисертаційна робота Гаращенко Тетяни Андріївни **“Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)”** виконана під керівництвом проф. Уманець Т.Р. та проф. Лівшиць Л.А., яка мала на меті 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, молекулярно-генетичних характеристик, а саме генотипів та алелей за поліморфними варіантами rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1*, оцінки стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D можна вважати сучасною та актуальною.

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 “ Вивчити стан дихальної системи та розробити реабілітаційні заходи для дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, які перенесли COVID-19” (номер державної реєстрації 0121U110812). Дисертантка була співвиконавцем зазначених робіт.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Проведені дослідження дали змогу поглиблено вивчити та доповнити наявну інформацію про медико-соціальні фактори ризику, особливості перебігу COVID-19 серед дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями.

Вперше було встановлено взаємозв'язок між генотипом CC за поліморфізмом rs12979860 гену *IFNL* та PP3, включаючи COVID-19, який супроводжується ураженням легень. Також, дисертанткою було детально вивчено та оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів за показниками експресії CD68+ (макрофагів), CD56+ (NK-клітин) та визначена залежність встановлених змін від тяжкості перенесеного COVID-19 у дітей з PP3.

В ході дисертаційної роботи вперше було оцінено вплив саплементції холекальциферолом у дітей з РРЗ з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гена IFNL. Важливо відмітити і те, що дисертанткою у даній роботі вперше було встановлено кореляційну залежність між концентрацією 25(OH)D та частотою повторних епізодів PI, а також тяжкістю перебігу COVID-19 серед дітей з РРЗ.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження суттєво доповнили вже наявні наукові знання щодо особливостей перебігу COVID-19, пост-COVID змін з боку мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів, медико-соціальних факторів ризику розвитку коронавірусної хвороби серед дітей з РРЗ. Таким чином, все вище зазначене має значну теоретичну цінність для сфери охорони здоров'я.

Практичне значення отриманих результатів

Практична значимість даної роботи полягає у розробленому та запропонованому алгоритмі ведення дітей з РРЗ з урахуванням комплексу факторів ризику, що дозволяє оптимізувати підходи до призначення лікувально-профілактичних заходів в епідемічний сезон для даної категорії дітей. Також практичну цінність має і розроблена авторкою 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 визначити медико-соціальні та медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2.

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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації Гаращенко Т.А. є достатньою та базується на аналізі літературних джерел за темою роботи, коректно визначеної мети та постановці завдань дослідження, використанні апробаційних методів клінічних та лабораторних досліджень з подальшим співставленням отриманих результатів, коректному формулюванні висновків дисертаційної роботи.

У роботі використані сучасні методи дослідження, які повною мірою здатні вирішити поставлені завдання і свідчать про високий науковий та методичний рівень дисертаційної роботи.

Достовірність та обґрунтування наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу тим, що робота виконана на репрезентативній вибірці пацієнтів: до наукового дослідження було залучено 299 дітей віком 6-17 років, розподілених на групи в залежності від частоти епізодів респіраторних інфекцій та перенесеного в анамнезі лабораторно підтвердженого COVID-19.

При виконанні дисертаційного дослідження використані загальноклінічні, вірусологічні, інструментальні, генетичні, морфологічні (цитологічні та імуноцитохімічні) методи, що відповідають меті та задачам дисертації. Отримані дані опрацьовані сучасними методами статистичної

обробки даних, шляхом використання програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Developer 21.0 та ретельно проаналізовані. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовано впливають із аналізу отриманих результатів.

Дисертація виконана згідно правил ICH GCP, Гельсінської декларації (2008 р.) і Конвенції про захист прав і гідності людей у разі участі її у біомедичних дослідженнях, де вона виступає їх об'єктом.

Оцінка оформлення та змісту дисертації .

Дисертаційна робота Гаращенко Т.А. є рукописом написаним державною мовою на 233 сторінках друкованого тексту та відповідно до загальноприйнятої традиційної схеми 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, який включає 299 посилань з яких 66 кирилицею та 233 латиницею та трьох додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 24 рисунками.

У вступі дисертанткою чітко обґрунтована актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет роботи, обрано методи дослідження, охарактеризована наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, також у розділі наведені результати впровадження даного дослідження, висвітлено особистий внесок дисертантки, наведено результати апробації отриманих результатів, кількість публікацій за темою роботи.

Перший розділ дисертації присвячений огляду зарубіжної та вітчизняної наукової літератури за тематикою дослідження, який складається з п'яти підрозділів, в яких детально проаналізовано сучасний стан проблеми повторних епізодів респіраторних захворювань серед дітей.

Проведений огляд засвідчує ґрунтовне ознайомлення дисертантки із спеціалізованою літературою за тематикою роботи, її вміння систематизувати наукові дані, критично їх розглядати, та відзначати суттєві моменти. Авторка широко орієнтується у наявних наукових роботах по тематиці дослідження, використовує в основному зарубіжні англомовні літературні джерела останніх років.

У другому розділі дисертації викладено повну інформацію про дизайн дослідження, методологію його виконання, матеріали та методи, основні етапи і структуру роботи, що свідчить про виважений методологічний підхід до проведення дослідження. Представлено загальну характеристику ретроспективного та перспективного дослідження.

Третій розділ присвячений проведенню аналізу особливостей перебігу коронавірусної хвороби шляхом анкетування включених до дослідження дітей за допомогою розробленої дисертанткою сумісно з науковим керівником анкети.

Дисертанткою визначено основні симптоми COVID-19 серед дітей з РРЗ, найбільш поширену супутню патологію, ускладнення; визначено важкість перебігу захворювання, частоту повторних випадків COVID-19, детально описано спектр вірусів під час епідемічного сезону протягом різних років пандемії серед дітей з РРЗ.

Матеріал розділу 3 доповнюють малюнки та таблиці.

У четвертому розділі визначено фактори ризику розвитку COVID-19 у дітей з РРЗ, а саме побутово-соціальні та медико-біологічні фактори інфікування вірусом SARS-CoV-2. Також, вивчено роль молекулярно-генетичних характеристик індивідів у формуванні рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19, шляхом проведення генотипування 70 дітей за поліморфізмом rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE* та визначено генотип ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 та ураження легень при коронавірусній хворобі.

В даному розділі було вивчено роль вітамін D-статусу у формуванні рекурентних респіраторних захворювань та COVID-19 у дітей і встановлено позитивну кореляцію між низькими концентраціями 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові та схильністю до частих ГРВІ, а також визначено, що більш високі концентрації 25(OH)D забезпечують кращий прогноз і результат інфекційних захворювань.

Результати представлені у таблицями, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

У п'ятому розділі детально описано та досліджено особливості пост-COVID змін мукозального імунітету серед дітей з РРЗ.

У підрозділі 5.1 оцінено стан функції зовнішнього дихання в дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями після перенесеного COVID-19. Встановлено, що функція зовнішнього дихання (ФЗД) дітей з РРЗ, які перехворіли на COVID-19 характеризувалися: легкими рестриктивними порушеннями, негативним бронходилатаційним та позитивним бронхопровокаційним тестом з фізичним навантаженням. Діти з РРЗ та COVID-19 в анамнезі, характеризувались рестриктивними порушеннями. Перенесена коронавірусна хвороба (COVID-19) негативно впливала на легеневу функцію дітей з РРЗ, на що вказує достовірне збільшення дітей з рестриктивними порушеннями (47,5% проти 17,5%, $p < 0,05$) та виявлена неспецифічна гіперчутливість бронхів серед обстежуваної когорти дітей.

У підрозділі 5.2 представлена оцінка стану мукозального імунітету в дітей з РРЗ в пост-COVID періоді, шляхом вивчення клітинного складу мазків-відбитків зі слизової носа та індукованого мокротиння в дітей, які хворіли на COVID-19. Встановлено, що SARS-CoV2 негативно впливає на стан респіраторного епітелію, що характеризувалось збільшенням дистрофічно змінених у цитоплазмі та ядрах епітеліальних клітин, при зменшенні відносної кількості структурно незмінених клітин в ІМ, їх морфологічною перебудовою у бік вірогідного збільшення келихоподібних клітин при втраті війкового епітелію. В той час, як аналіз імуноцитохімічних маркерів макрофагів та НК-

клітин в секреті верхніх та нижніх дихальних шляхів свідчив про напруження в системі вродженого імунітету у дітей з РРЗ з тенденцією до зменшення даних маркерів після перенесеного COVID-19.

У шостому розділі представлена розробка алгоритму лікувально-профілактичних заходів у дітей з РРЗ, які перенесли COVID-19. Встановлено, що, дітям з дефіцитом чи недостатнім рівнем сироваткового 25(OH)D та при носійстві генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, дозування вітаміну D 2000 МО/день є недостатнім для профілактики респіраторних інфекцій, включаючи COVID-19, що в свою чергу обґрунтовує необхідність диференційованого дозування холекальциферолу, в діапазоні ≥ 2000 - ≤ 4000 МО/день. Також визначено та обґрунтовано доцільність призначення при наявності контакту з хворим РІ, включаючи коронавірусну хворобу, в комплекс лікувально-профілактичних заходів дітям з РРЗ додатково інтерферонопрофілактику (інтраназальний інтерферон - альфа-2b рекомбінантного людини 100000 МО), а дітям, які перехворіли на COVID-19 та мають зниження експресуючих НК-клітин в слизовій дихальних шляхів, рекомендувати призначення мукозальних вакцин.

Результати отримані у ході дослідження, стали базисом для формування висновків та розробки практичних рекомендацій.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів роботи та відповідають меті і завданням дослідження.

Практичні рекомендації є вагомими та можуть використовуватися у клінічній практиці лікарів педіатрів та сімейних лікарів.

Повнота викладення матеріалів дисертаційної роботи у наукових публікаціях

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 опублікована у журналах, які індексуються у Scopus. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час детального 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 фактів академічного плагіату, фальсифікацій, фабрикацій та інших ознак академічної недоброчесності.

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 змісту дисертаційної роботи та її оформлення немає, до незначних відносяться окремі граматичні та стилістичні помилки. Ці зауваження не впливають на цінність дисертаційної роботи та не знижують її науково-практичного значення.

Для дискусії та уточнення окремих положень, які виникли при ознайомленні з дисертаційною роботою, дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Чи відмічалися Вами випадки коінфекції вірусу SARS-CoV-2 з іншими вірусними агентами серед дітей з РРЗ під час епідемічного сезону

протягом різних років пандемії та чи впливала коінфекція на перебіг коронавірусної хвороби серед даної когорти дітей?

2. За Вашими спостереженнями, як довго зберігалися пост-COVID зміни з боку респіраторної системи серед дітей з РРЗ та чи вдалося Вам визначити зміни, які корелювали з тяжкістю перебігу COVID-19 та його тривалістю?

3. Чим Ви можете обґрунтувати доцільність рекомендацій з призначення бактеріальних лізатів дітям у яких відмічаються зміни з боку мукозального імунітету? Опираючись на літературні дані, які саме препарати з даної групи Ви б могли рекомендувати?

Висновок

Дисертаційна робота Гаращенко 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 розвитку коронавірусної хвороби, особливостей її клінічного перебігу, стану респіраторної системи верхніх та нижніх дихальних шляхів серед дітей з РРЗ та розробки алгоритму ведення даної категорії дітей в епідемічний періоди.

Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна.

Дисертаційна робота Гаращенко 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».

Офіційний опонент:

професор кафедри пропедевтики
дитячих хвороб та педіатрії 2
Дніпровського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор


Ільченко С.І.

Підпис засвідчую,
учений секретар
Дніпровського державного
медичного університету
канд. біол. наук, доцент




Єгорова С.Ю.