

ВІДГУК

офіційного опонента - завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Крамарьова Сергія Олександровича 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.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) займають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності серед дітей у світі. За даними ВООЗ захворювання респіраторного тракту входять в п'ятірку основних причин смерті дітей віком до 5 років.

Особливої уваги потребують діти з частими повторними епізодами респіраторних захворювань, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів та їх сімей. Рецидивуючі респіраторні інфекції у дітей створюють додаткове навантаження на системи охорони здоров'я (часті візити до лікаря, госпіталізація), підвищення стресорного рівня в родинях, зниження якості життя пацієнтів, надмірне, нераціональне застосування антибіотиків. Рецидивуючі респіраторні інфекції сприяють формуванню хронічних вогнищ інфекцій в органах респіраторного тракту, є тригером розвитку бронхіальної астми. Рецидивуючі респіраторні інфекції (РРІ) створюють додаткове

фармако-економічне навантаження на сім'ю дитини, систему охорони здоров'я, на державу в цілому. Діти з PPI є групою ризику щодо тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції (COVID-19).

До сьогодні в науковій літературі відсутні дані щодо впливу COVID-19 на стан здоров'я дітей з PPI, зокрема збільшення частоти повторних епізодів PPI та тяжкість їх перебігу. Також, не дивлячись на те, що вже відома роль вітаміну D у профілактиці респіраторних інфекцій, але маловивчене значення даного нутрієнту у ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 та впливу його дефіциту на тяжкість перебігу COVID-19 у дітей з PPI.

Сьогодні активно вивчається роль генетичних чинників, а саме поліморфного варіанту rs12979860 гена *IFNL* та I/D гена *ACE1* у дітей з PPI та визначення їх ролі у можливості інфікування вірусом SARS-CoV-2 та перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Вивчення даних поліморфізму генів дозволить виділити групу ризику серед дітей з PPI, які більш схильні до інфікування вірусом SARS-CoV-2, тяжкого перебігу COVID-19 та основі цього розробити диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів.

Враховуючи зазначене, у дисертаційній роботі Гаращенко Тетяни Андріївни “Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19)”, що виконана під керівництвом професора Уманець Т.Р. та професора Лівшиць Л.А., метою поставлене удосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями 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 можна вважати актуальною, своєчасною та має науково-практичне значення.

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.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що дисертантом вперше було визначено взаємозв'язок між генотипом CC за поліморфізмом rs12979860 гену IFNL та перебігом PPI, включаючи COVID-19. Вперше було встановлено, що у 47,5% дітей з PPI, які перехворіли на COVID-19 реєструвалися більш виразні зміни з боку респіраторної системи, які асоціювалися з порушеннями легеневої функції, запальними змінами в дихальних шляхах.

Також, вперше було оцінено стан мукозального імунітету верхніх та нижніх дихальних шляхів за показниками експресії CD68+ (макрофагів) та CD56+ (NK-клітин) у дітей з PPI, які перенесли COVID-19.

Дисертантом було виявлено кореляційну залежність між концентрацією 25(OH)D (25-гідроксिवітаміна D) та частотою повторних епізодів рекурентних респіраторних інфекцій, а також тяжкістю перебігу COVID-19 серед дітей з PPI та вперше було оцінено вплив додаткового прийому холекальциферолу дітьми з PPI з урахуванням генотипу за поліморфізмом rs12979860 гену IFNL.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання щодо особливостей перебігу COVID-19, постковідних змін з боку респіраторної системи у дітей з PPI, Встановлено зв'язок між поліморфізмом rs12979860 гену IFNL, насиченості організму вітаміном D та частотою епізодів респіраторних інфекцій у дітей, тяжкістю COVID-19.

Практичне значення отриманих результатів

Авторкою дисертаційної роботи визначені фактори ризику щодо частоти епізодів PPI, тяжкості їх перебігу на основі вивчення поліморфізмом rs12979860 гену IFNL, рівня вітаміну D в крові дітей та стану психосоматичного здоров'я. На основі цього дисертанткою розроблено індивідуалізований алгоритм лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями в період пандемії COVID-19.

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.

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

Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені, в першу чергу, тим, що робота виконана на достатній кількості спостережень. До дослідження було включено 299 дітей віком 6-17 років, які були розподілені на групи в залежності від частоти епізодів респіраторних інфекцій та перенесеного в анамнезі лабораторно підтвердженого COVID-19.

Вибір методів статистичної обробки отриманих даних є сучасним та відповідають мета завданням дисертаційної роботи, враховують особливості та всі характеристики вибірок. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовано та виходять з 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 є рукописом написаним 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.

У вступі дисертації чітко викладено актуальність роботи, сформовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт та предмет дослідження, описана наукова новизна отриманих результатів, та їх науково-практичне

значення, значимість, результати впровадження, особистий внесок дисертантки, наведено результати апробації результатів, кількість публікацій.

Перший розділ дисертації присвячений літературному огляду, в якому дисертантка надає актуальні та сучасні дані світової та вітчизняної літератури щодо тематики дослідження. Аналітичний огляд праць з тематики дослідження викладений грамотно, систематизовано з всебічним висвітленням проблематики. Аналіз огляду літератури свідчить про достатню компетенцію авторки у питаннях поставленої проблеми та доцільність проведення досліджень з обраної теми.

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

Третій розділ присвячений проведенню аналізу перебігу коронавірусної хвороби серед дітей з PPI шляхом активного анкетування дітей, включених у дослідження за допомогою розробленої дисертанткою сумісно з науковим керівником анкети.

Дисертанткою визначено та детально описані особливості перебігу COVID-19 у дітей з PPI, визначено основні симптоми, тяжкість перебігу захворювання, частоту повторних випадків COVID-19 серед дітей з групи ризику, а також оцінено спектр вірусних збудників респіраторних інфекцій.

Матеріал розділу 3 вдало ілюстрований малюнками та таблицями.

У четвертому розділі ретельно вивчено та проаналізовано анамнестичні дані обстежуваної когорти дітей, що дозволило визначити побутово-соціальні та медико-біологічні фактори ризику інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед дітей з PPI. Також, в даному розділі висвітлено стан забезпеченості вітаміном D дітей груп спостереження та встановлено кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та частотою епізодів респіраторної інфекції, в тому COVID-19.

Наведені результати генотипування за поліморфізмом гену rs12979860 IFNL та I/D, визначено молекулярно-генетичні характеристики, які сприяють інфікуванню вірусом SARS-CoV-2 та тяжкому перебігу захворювання, а саме встановлено, що генотип CC гену IFNL є генотипом ризику інфікування даним вірусом та ураження легень при ньому. Отримані результати можуть бути використані для визначення груп ризику тяжкого та/або ускладненого перебігу коронавірусної хвороби серед дітей з PPI.

Розділ насичений таблицями, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

У п'ятому розділі висвітлено особливості пост-COVID змін респіраторної системи у дітей з PPI.

У підрозділі 5.1 оцінено стан функції зовнішнього дихання в дітей з рецидивуючими респіраторними захворюваннями після перенесеного COVID-19. Встановлено, що функція зовнішнього дихання (ФЗД) дітей з PPI, які перехворіли на COVID-19 характеризувалась: легкими рестриктивними порушеннями - у 47,5% хворих, негативними бронходилатаційним та позитивним бронхопровокаційним тестом з фізичним навантаженням - у 10,0% дітей. Діти з PPI та COVID-19 в анамнезі, характеризувались рестриктивними порушеннями - у 17,5% дітей, а у решти дітей - нормальними показниками ФЗД з відсутністю прихованого бронхоспазму та неспецифічної гіперчутливості бронхів.

Таким чином, перенесена коронавірусна хвороба (COVID-19) негативно впливала на легеневу функцію дітей з PPI, про що свідчило вірогідне збільшення дітей з рестриктивними порушеннями (47,5% проти 17,5%, $p < 0,05$) та виявлена неспецифічна гіперчутливість бронхів у 10,0 % дітей.

У підрозділі 5.2 представлено поглиблене вивчення клітинного стану мазків-відбитків зі слизової носа та індукованого мокротиння в дітей з PPI, які хворіли на COVID-19. Також, у ході виконання даного етапу було 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 РРІ, які перенесли COVID-19. Відповідно результатам дослідження, необхідним було врахування генотипів за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL. 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 респіраторних інфекцій, включаючи COVID-19. Це обґрунтувало необхідність диференційованого дозування холекальциферолу, в діапазоні ≥ 2000 - ≤ 4000 МО/день. Дітям до комплексу лікувально-профілактичних заходів рекомендовано додаткову інтерферонопрофілактику.

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

Отримані результати стали основою для висновків та практичних рекомендацій.

Висновки відповідають меті і завданням дослідження, впливають з суті роботи, мають теоретичне та практичне значення.

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.

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

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертанту пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Чим обумовлена раціональність призначення Вами інтерференопрофілактики дітям з генотипом CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена *IFNL*? Які препарати інтерферону Ви б рекомендували та шлях їх введення?

2. За результатами Вашого дослідження було встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та кількістю експресуючих CD56+ клітин. Чим може бути обумовлена така кореляційна залежність?

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 коронавірусної хвороби, особливостей її клінічного перебігу, стану респіраторної системи та розробки алгоритму ведення даної категорії дітей в епідемічний та пандемічний періоди респіраторної інфекції.

Загальна оцінка дисертаційної роботи цілком 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».

Завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб
НМУ імені О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор



Крамарьов С. О.

Підпис засвідчую,
учений секретар
НМУ імені О.О. Богомольця
кандидат медичних наук, доцент

Паливода Р.С.