

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони
здоров'я України», Заслуженого діяча науки і техніки України

Овчаренко Леоніда Сергійовича

на дисертаційну роботу асистента кафедри госпітальної педіатрії Запорізького
державного медичного університету МОЗ України

Крайньої Ганни Вікторівни

«Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначенні перебігу гострих
бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей
раннього віку» представлену до захисту у спеціалізовану
вчену раду ДФ 17.600.006 Запорізького державного медичного університету,
що утворена наказом МОН України від 08.04.2020 №484 для розгляду та
проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Актуальність теми дисертації

Захворювання органів дихання є найбільш поширеною патологією дитячого віку та виступає частою причиною госпіталізації серед дітей віком до 5 років. Саме тому, однією з головних проблем сучасної педіатрії є вивчення питань щодо уточнення патогенезу розвитку бактеріальних захворювань респіраторної системи, а також оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу, особливо серед дітей раннього віку. Саме у дітей раннього віку велике значення у формування гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегневої системи має порушення імунної реактивності організму, адже доведено, що дефекти в компонентах імунної системи респіраторного тракту пов'язані з порушенням місцевого захисту та більш тяжким перебігом респіраторних інфекцій. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню ролі вітаміну Д в імунній відповіді організму, а також впливу на синтез антимікробних пептидів, які виступають

первинною ланкою захисту протимікробної інвазії в респіраторному тракті, залишаються невизначеними питання змін антимікробного захисту на тлі дефіциту вітаміну Д у дітей раннього віку з гострим бактеріальними запальними захворюваннями бронхолегеневої системи. У зв'язку з цим, обрана дисертантом тема є безумовно актуальною, а висвітлена наукова проблема потребує всебічного дослідження.

Тому дисертаційна робота Крайньої Ганни Вікторівни, яка присвячена дослідженню забезпеченості вітаміном Д та антимікробними пептидами дітей раннього віку, уточненню предикторів розвитку гострої запальної бактеріальної патології бронхолегеневої системи та створенню математичної моделі ймовірності розвитку означеної патології є актуальною, теоретично та практично значущою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету на тему «Активність ендогенних антимікробних пептидів у дітей з гострими та рецидивуючими захворюваннями органів дихання» (№ державної реєстрації 0116U005346, термін виконання 2016-2020 рр.). Дисертант є співвиконавцем означеної теми та виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Крайньої Г.В., науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 156 дітей раннього віку (від 1 місяця до 3-х років). Результати дослідження порівнювали з даними у здорових дітей репрезентативних за віком.

У всіх хворих проведено ретельне вивчення основних клінічних симптомів, з аналізом даних сімейного анамнезу та оцінкою інструментальних методів дослідження відповідно до стандартизованого протоколу. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Застосування високоінформативних клінічних, біохімічних, імуноферментних методів дослідження з використанням сучасних математично - статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

Новизна досліджень та одержаних результатів

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автор вперше провела визначення вмісту ендогенних антимікробних пептидів у дітей раннього віку з гострими бактеріальними запальними захворюваннями бронхолегеневої системи з урахуванням етіологічного збудника. Це дозволило розширити наукові дані стосовно взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном Д та вмістом АМП у сироватці крові дітей, хворих на гострі бактеріальні захворювання дихальної системи. Крім того, дисертанткою поглиблені наукові дані, стосовно патогенетичної ролі у розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, та пневмонії таких факторів ризику як забезпеченість вітаміном Д та вміст антимікробних пептидів у сироватці крові, термінів госпіталізації до стаціонару та початок антибактеріальної терапії. На підставі визначених факторів автором розроблено математичну модель ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, та пневмонії у дітей раннього віку.

Практичне значення отриманих результатів

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей раннього віку, який базується на результатах клініко-анамнестичних даних та загально клінічних лабораторних показників з додатковим визначенням лактоферину ($\geq 8,9$ нг/мл) у сироватці крові. Крім того, результати роботи стали основою для створення математичної моделі для діагностики та прогнозування розвитку гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього з урахуванням анамнестичних даних життя дитини (характеру вигодовування дитини та проведення профілактики рахіту шляхом профілактичного застосування вітаміну Д) та даних щодо захворювання (строків госпіталізації дитини та початок застосування антибактеріальної терапії від початку захворювання), бальної оцінки тяжкості перебігу захворювання, лабораторних даних (рівень гемоглобіну) та додатковому визначенні у сироватці крові рівня вітаміну Д та лактоферину в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару.

Наукові здобутки дисертанта підтвержені двома патентами України на корисну модель.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

Результати наукових досліджень впроваджені в практичну діяльність педіатричних, пульмонологічних, інфекційних відділень КЗ «Дніпропетровська ОДКЛ» ДОР м. Дніпро, Дитяча клінічна лікарня № 9 Подільського району

м. Київ, Вінницька обласна клінічна лікарня м. Вінниця, КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» ХОР м. Харків, КП Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня» ПОР м. Полтава, КМУ «Обласна дитяча клінічна поліклініка» ЧОР м. Чернівці, КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР м. Одеса.

Структура та зміст дисертації

Кандидатська дисертація Крайньої Ганни Вікторівни викладена українською мовою на 198 сторінках машинопису та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (73 кирилицею і 217 латиною) та додатків. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання для її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

В **огляді літератури** відображено основні напрямки досліджень з даної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про етіологію гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку. Висвітлені особливості місцевого захисту респіраторного тракту, а також зміни його складу при бактеріальній контамінації особливо нижніх відділів. Окремо автором відзначається роль дефіциту вітаміну Д в розвитку гострих бактеріальних запальних захворювань дихальної системи у дітей, а також вплив означеного вітаміну на рівень антимікробного захисту респіраторного тракту. Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми, а також необхідність її вирішення.

Другий розділ «Матеріал і методи дослідження» дає повне уявлення основних етапів дисертаційної роботи, дизайну та методології дослідження. Автором використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів. У підрозділі клінічної характеристики обстежених дітей викладені матеріали власних досліджень стосовно клініко-анамнестичних даних перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань бронхолегеневої системи дітей раннього віку. Варто відмітити, що дисертантом визначена етіологічна структура захворювання у дітей, що перебували під спостереженням, а також встановлені фактори, що можуть сприяти формуванню схильності до інфекційно-запального процесу респіраторної системи.

У **третьому розділі** «Роль вітаміну Д₃ у перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку» представлені результати щодо впливу вітаміну Д на захисну функцію слизової оболонки респіраторного тракту проти мікробних патогенів. Автор показав, що зниження показників рівня означеного пептиду у дітей з бронхолегеневою патологією може виступати однією з причин розвитку захворювання. Також, здобувач показав, що вміст вітаміну Д у сироватці крові зворотно корелює з тяжкістю та тривалістю захворювання. Окремо дисертантом охарактеризовано вміст вітаміну Д у сироватці крові в залежності від етіологічного збудника захворювання.

У **четвертому розділі** «Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання респіраторного тракту» автором наведено результати вмісту антимікробних пептидів (LL-37, β 1 – дефензинів, лактоферину та hVPI) у сироватці крові дітей, що перебували під спостереженням з урахуванням етіологічного збудника гострого бронхіту та гострої пневмонії, а також їх взаємозв'язок з тяжкістю та тривалістю

захворювання. Окремо дисертантом проаналізовано вплив дефіциту вітаміну Д на вміст означених протимікробних пептидів в обстеженої когорти дітей.

У **П'ятому розділі** «Прогнозування розвитку та тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку» представлені результати факторного та кластерного аналізу чинників розвитку захворювання у дітей раннього віку. На підставі визначених предикторів, за допомогою методу бінарної логістичної регресії автором розроблено математичну модель прогнозування ймовірності розвитку гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, та пневмонії до яких увійшли такі дані як терміни надходження до стаціонару та доба початку антибактеріальної терапії, вміст у сироватці крові вітаміну Д та антимікробних пептидів (LL-37, лактоферин та hBPI). Окрім цього, розділ ілюстрований чотирма клінічними прикладами, в яких показана доцільність використання запропонованої моделі для визначення групи високого ризику розвитку захворювання серед дітей раннього віку з гострою бронхолегеневою патологією.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень дисертантом наведено перелік опублікованих статей, що розкривають суть наукової роботи.

У **розділі** «Аналіз і обговорення результатів досліджень» автором проведено глибокий аналіз проведеного дослідження з порівнянням отриманих власних результатів з аналогічними дослідженням не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та 3 практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, завданням та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Представлені матеріали дисертації повністю відображені у 19 наукових працях, з яких 6 статей надруковано у наукових фахових виданнях України,

2 з яких в журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 3 статті – в журналах держав, які входять до Європейського Союзу (Болгарія, Польща)), а також 8 тез доповідей, 3 роботи без співавторів. Крім того, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

Дисертаційна робота Крайньої Г.В. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити :

- ряд невдалих фразеологічних зворотів та русизмів в огляді літератури;
- орфографічні та стилістичні помилки (стор.26,61,88,105,111);
- розділ 4 дещо переобтяжений графічними рисунками, що ускладнює сприйняття даних дослідження.

Означені зауваження не є принциповими та не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

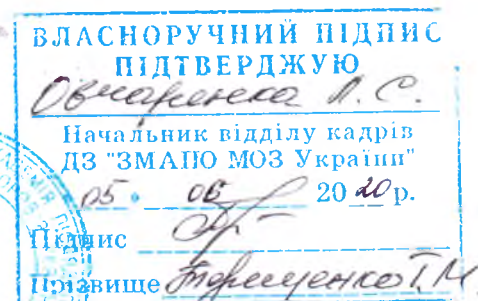
1. Як Ви можете пояснити факт підвищення вмісту лактоферину у сироватці крові дітей з гострими бактеріальними запальними захворюваннями бронхолегенової системи?
2. З чим, на Вашу думку, пов'язана наявність L-форм *Haemophilus influenzae*, отриманих при мікробіологічному обстеженні дітей з гострими бронхітами?
3. Вкажіть, чи проводилася порівняльна оцінка забезпечення вітаміном Д дітей з гострими бронхітами та пневмонією?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Крайньої Ганни Вікторівни «Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначенні перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку» виконана під керівництвом завідувача кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професора Леженко Геннадія Олександрович є завершеним науковим дослідженням в якому вирішена актуальна задача сучасної педіатрії – удосконалення ранньої діагностики розвитку та тяжкості перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку. За своєю актуальністю теми, науково-теоретичним і практичним значенням результатів досліджень та рівнем їх впровадження в практику охорони здоров'я дітей дисертаційна робота **Крайньої Ганни Вікторівни «Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначенні перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку»** повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її авторка рекомендована на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Заслужений діяч науки і техніки України д.мед.н., професор



Л.С.Овчаренко