

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри педіатрії та неонатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Заслуженого діяча науки і техніки України **Овчаренка Леоніда Сергійовича** на дисертаційну роботу асистента кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України Вакули Дар'ї Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку», представлену до захисту у спеціалізовану вчену Раду ДФ 17.600.037 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 22.09.2021 № 1013 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

Збереження здоров'я дітей є одним з основних завдань педіатрії в Україні. На сьогоднішній день atopічний дерматит - поширене запальне захворювання шкіри, що характеризується рецидивуючими екзематозними ураженнями, що вражає до 20% дітей у всьому світі. Маніфестація atopічного дерматиту у ранньому віці є ризиком формування atopічного маршу, що може погіршити якість життя пацієнтів та навіть привести до інвалідизації.

Досягнення сучасної медичної науки довели, що шкіра є екосистемою, яка забезпечує неспецифічний захист. Новітні дані про atopічний дерматит розкривають важливу роль структурної патології в епідермісі, в результаті якого порушується цілісність епітеліального бар'єру, а також відбувається патологічна хронічна активація імунної системи. Науковцями встановлена роль непатогенних бактерій та грибів у підтримці гомеостазу шкіри та захисту від її пошкодження. Проте, дисбаланс мікробіоти може призвести до ускладнення перебігу atopічного дерматиту. Тому, вивчення особливостей стану шкірного бар'єру є важливим кроком у поглибленому розумінні

патогенезу захворювання та для розробки шляхів профілактики розвитку ускладнених форм дерматиту.

Комплексне вивчення механізмів розвитку atopічного дерматиту розкриває особливості імунологічних змін у дітей. Так, літературні джерела приділяють особливу увагу не лише поляризації Th-2 імунної відповіді, але і маркерам Th-1 порядку в гострий період захворювання.

У дисертаційній роботі автором проведено сучасне комплексне дослідження стану фізичного, хімічного та мікробіологічного шкірного бар'єру, гіперчутливості у дітей з atopічним дерматитом, проведено комплексне імунологічне дослідження та вивчена роль прозапальних цитокінів ІЛ-1b, ІЛ-4, ІЛ-12, ІЛ-13 та ФНП-а у патологічному процесі. Створений алгоритм діагностики ускладненого перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Запорізького державного медичного університету «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих» (№ державної реєстрації 0112U005648 термін виконання 2012-2017 рр.) та «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0118U004254 термін виконання 2018-2022 рр.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Вакули Д.О., науково обґрунтовані і викладені на підставі власних результатів обстеження 115 дітей у віці від 3 міс. до 2 років, 11 місяців, 29

днів. Результати дослідження порівнювали з даними 30 здорових дітей репрезентативних за віком. У всіх пацієнтів проведене 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 з сучасними міжнародними і вітчизняними документами з біомедичних досліджень. Застосування високоінформативних клінічних, інструментальних, імуноферментних, молекулярно-генетичних методів дослідження та методу проточної цитометрії з використанням сучасних математично – статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених авторкою в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертаційної роботи необхідно відзначити, що авторка провела дослідження поліморфізму генів Claudin-1 (rs17501010, rs9290929, rs893051, rs9290927) та його зв'язок із формуванням та перебігом ускладнених форм atopічного дерматиту. Крім того, дисертанткою доповнено дані щодо фізичного, хімічного бар'єру шкіри та визначені особливості мікробіому шкіри у дітей раннього віку з ускладненими формами atopічного дерматиту, встановлені особливості перебігу ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей та виділені їх клінічні варіанти. Пошукачкою доведено діагностичну значущість рН-метрії шкіри при активації умовно-патогенної мікрофлори. Авторкою поглиблено наукові дані стосовно імунологічних змін в гуморальній та клітинній ланках вродженого та адаптивного імунітету при atopічному дерматиті в ранньому віці та розроблено математичну модель прогнозування розвитку його ускладнених форм.

Практичне значення отриманих результатів

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що авторкою запропоновано метод діагностики активізації умовно-патогенних мікроорганізмів, який полягає в оцінці клінічних варіантів висипу на шкірі та вимірюванні рН шкіри. Крім того, результати роботи стали основою для створення математичної моделі для прогнозування розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту з урахуванням клінічних проявів та показників імунітету (CD3+, CD 56+ та компоненту комплемента C3). Створено алгоритм діагностики та ведення пацієнтів з ускладненими формами atopічного дерматиту.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі пропедевтики педіатрії Харківського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л.Шупика.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку та денного стаціонару соматичного пофілю поліклінічного відділення №1 КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, алергологічного відділення КНП «Міська дитяча лікарня м. Львова», педіатричного відділення КНП «Дитяча клінічна лікарня Святої Зинаїди» Сумської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка №23» Харківської міської ради, інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку НДСЛ «ОХМАДИТ».

Структура та зміст дисертації

Кандидатська дисертація Вакули Дар'ї Олександрівни викладена державною мовою на 169 сторінках машинопису та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, п'яťох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаної літератури та додатків. Список використаної літератури містить 151 найменування (128– латиницею, 23 – кирилицею). Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання до її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення наукової роботи, представлені дані щодо впровадження як в учбовий процес, так і в практику охорони здоров'я, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації на багатьох наукових кворумах та опублікування результатів наукової роботи в наукометричних виданнях України та дальнього зарубіжжя.

В **огляді літератури** відображені основні напрямки досліджень з визначеної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про розповсюдженість та фактори ризику розвитку atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Висвітлена роль шкірного бар'єру у патогенезі розвитку atopічного дерматиту. Окремо авторкою відзначається біорізноманіття факторів розвитку захворювання, а саме, вплив мікробіологічного складу шкіри, роль стану шлунково-кишкового тракту. Дисертанткою описані сучасні погляди на імунологічні аспекти atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувачки та її глибоке розуміння проблеми діагностики та прогнозування перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Перший розділ «Матеріали і методи дослідження» дає повне уявлення про основні етапи дисертаційної роботи, дизайн та методологію дослідження.

Авторкою 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, що підтверджує достовірність отриманих результатів.

Другий розділ включає в себе клінічну характеристику обстежених дітей. Проведене анкетування серед пацієнтів основної групи підтвердило дані літературних джерел щодо обтяженого сімейного алергоанамнезу. Крім того, була встановлена роль грудного вигодовування на першому році життя та несприятливі побутові умови у розвитку atopічного дерматиту в ранньому віці. Також здобувачка виділила та систематизувала основні клінічні прояви ускладненого перебігу захворювання в результаті активізації умовно-патогенних видів мікробіоти.

У **третьому розділі** «Особливості фізичного, хімічного та мікробіологічного бар'єру шкіри у дітей раннього віку із різною тяжкістю перебігу atopічного дерматиту» викладенні матеріали власних досліджень стосовно стану бар'єрів шкіри шляхом вивчення рівня втрати трансепідермальної рідини, рН шкіри та проведення посівів зі шкіри на середу Сабуро, Сабуро з левомецитином та специфічне середовище для виявлення грибів роду *Malassezia*.

Було виявлено, що рівень трансепідермальної втрати рідини корелювала із тяжкістю перебігу atopічного дерматиту та була найбільш виражена у дітей із тяжким перебігом. Було встановлено рівні кислотності шкіри (<5,52 та >5,87), за яких має місце активізація умовно-патогенної грибкової флори, яка може потребувати призначення додаткового протигрибкового лікування. Також здобувачка показала, що найбільш поширеним збудником мікробіома шкіри був *Staphylococcus aureus* серед бактеріальних агентів та *Candida albicans* серед грибкових.

Окремо дослідницею вивчено роль поліморфізму гену *Claudin-1* у порушенні цілісності шкірного бар'єру та виявлено статистично значущі

відмінності у розподілі генотипів rs9290927 гена Claudin-1 серед дітей основної та контрольної груп.

У **четвертому розділі** «Оцінка імунного статусу у дітей з atopічним дерматитом» авторкою наведені результати дослідження показників імунного статусу дітей з середньо-тяжким та тяжким перебігом atopічного дерматиту.

Вивчення sIgE виявило превалювання харчових алергенів у структурі сенситизації та лише у ¼ частини дітей мала місце моносенситизація до одного алергену.

Дослідницею була виявлена група дітей із тяжким перебігом захворювання та наявністю клінічних ознак активації умовно-патогенної флори, які мали низькі рівні C3-комplementу, CD3+, CD56+ T-лімфоцитів та знижений рівень сумарних Ig (IgA, IgM, IgG), низькими рівнями маркерів ІЛ-4 та ІЛ-13 адаптивної Th-2-імунної відповіді та найбільші рівні ІЛ-1 β в сироватці крові.

На підставі одержаних результатів, за допомогою методу логістичної регресії авторкою розроблено математичну модель прогнозування тяжкого перебігу захворювання, провідними визначені показники C3-комplement та CD3+, CD56+ T-лімфоцитів.

У **п'ятому розділі** «Оцінка ефективності проведеної терапії atopічного дерматиту у дітей раннього віку» авторка описує динаміку змін показників вологості та кислотності шкіри після призначеного лікування.

Виявлено, що вологість шкіри збільшувалася вже на 5 день терапії та повністю відновлювалася до 10-14 доби лікування у дітей із легким перебігом та має місце помірно-позитивна динаміка у дітей із середньотяжким та тяжким перебігом, які потребують більш тривалішого використання зволожуючих засобів. Динаміка змін кислотності шкіри статистично достовірно змінювалася вже на 4-5-у добу лікування протигрибковими засобами та у 100% дітей досягала референтних значень тільки на 10-14 добу лікування у порівнянні із вихідним періодом.

Дисертанткою розроблено алгоритм діагностики та ведення пацієнтів з

тяжкими формами атопічного дерматиту, що включає в себе збір анамнезу, об'єктивний огляд, оцінку наявності морфологічно змінених елементів із ознаками активації умовно-патогенної мікрофлори, вимірювання вологості та рН шкіри, бактеріологічне дослідження зішкрібав зі шкіри.

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

У **розділі 6** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторкою проведено глибокий аналіз виконаного наукового дослідження з порівнянням отриманих власних результатів з аналогічними дослідженнями не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертантка науково обґрунтувала індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Дисертаційну роботу завершують 6 висновків та 5 практичних рекомендацій, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, задачам та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, серед яких 3 статті (2 – у наукових фахових виданнях України та 1 стаття – в журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Чехія), 9 тез доповідей. Апробація результатів дослідження проведена на 10 науково-практичних конференціях.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

Дисертаційна робота Вакули Дар'ї Олександрівни є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

- орфографічні та стилістичні помилки (стор. 6, 21, 39, 55, 68, 97)
- розділ 4 дещо переобтяжений таблицями та графічними рисунками, що ускладнює сприйняття даних дослідження.
- доволі невелика кількість вітчизняних джерел

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

У межах наукової дискусії авторці пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чи враховували Ви особливості будови шкірного покриву у дітей в залежності від віку дитини?

2. Структура сенситизації до різних груп алергенів була однаковою у всіх групах спостереження чи відрізнялася залежно від ступеня тяжкості atopічного дерматиту?

3. Чи значення рН <5,5 та >5,8 трактується однаково для грибкової та бактеріальної контамінації?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вакули Дар'ї Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» виконана під керівництвом професора кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н. Недельської Світлани Миколаївни є завершеним науковим дослідженням в якому вирішена актуальна задача сучасної педіатрії – удосконалення ранньої діагностики та прогнозування тяжкості перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку. За своєю актуальністю, методичним рівнем виконання, науковою новизною, практичною та теоретичною значимістю основних положень та отриманих результатів дослідження, дисертаційна робота Вакули Дар'ї Олександрівни

«Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року № 979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в 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

Державного закладу «Запорізька медична

академія післядипломної освіти Міністерства

охорони здоров'я України»,

Заслужений діяч науки і техніки України,

професор, доктор медичних наук

Овчаренко Л.С.



ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС	
ПІДТВЕРДЖУЮ	
Овчаренко Л.С.	
Начальник відділу кадрів	
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"	
«11»	10 2021 р.
Підпис	<i>[Handwritten Signature]</i>
Прізвище	Овчаренко Т.М.