

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Вакули Дар'ї Олександрівни

«Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 77 від 08.06.2021 р. у складі: завідувача кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Леженка Г.О. (голова) та рецензентів: професора кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук Шумної Т.Є.; та професора кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктора медичних наук Пашкової О. Є., проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантом кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ Вакулою Дар'єю Олександрівною освітньо - наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 5 від 03.06.2021 року, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. За літературними даними atopічний дерматит залишається глобальною проблемою у всьому світі, близько 20% дітей планети страждає на atopічний дерматит. Відсутність єдиних критеріїв в оцінці поширеності, єдиної характерної ознаки АД та єдиного

діагностичного лабораторного дослідження призводять до зниженої валідності постановки діагнозу АД та тяжкості проведення досліджень.

Атопічний дерматит вважається першим кроком у розвитку атопічного маршу (алергічний риніт та бронхіальна астма), який знижує якість життя пацієнтів. У клінічній практиці слід пам'ятати, що атопічний дерматит є в першу чергу особливістю функціонування чотирьох ретельно організованих рівнів шкірного бар'єру: фізичний бар'єр, хімічний бар'єр, бар'єр-мікробіом та імунний. Разом вони забезпечують шкірний гомеостаз та специфічний захист. Зміни в кожному зі складових шкірного бар'єру можуть призвести до розвитку патологічних станів. Отже, найкраще розуміння функціонування різних ділянок шкіри є необхідною умовою розробки стратегій збереження її цілісності та відновлення порушених бар'єрів.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Вакули Дар'ї Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм атопічного дерматиту у дітей раннього віку» є актуальною, дослідження має значущість як з теоретичної точки зору, так і на практиці.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше в Україні було вивчено роль гену Claudin-1 та його зв'язок із формуванням та перебігом ускладнених форм атопічного дерматиту. Вперше розроблена стратегія диференційованих підходів до діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм атопічного дерматиту у дітей раннього віку. Поглиблено вивчено особливості перебігу ускладнених форм атопічного дерматиту у дітей та виділені їх клінічні варіанти. Вивчено особливості фізичного, хімічного бар'єру шкіри та особливості мікробіому шкіри у дітей раннього віку з ускладненими формами атопічного дерматиту. Доведено діагностичну значущість рН-метрії шкіри при активації умовно-патогенної грибової мікрофлори. Поглиблено наукові дані стосовно імунологічних змін в гуморальній та клітинній ланках при ускладнених формах АД в ранньому віці. До факторів, що впливають на розвиток

ускладненого неконтрольованого перебігу АД в ранньому віці, відносяться низькі рівні сумарних Ig (IgA, IgM, IgG), комплементу C3 та цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+).

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що поглиблено наукові дані стосовно патогенетичної ролі таких факторів у розвитку назофарингеальних проявів ГЕРХ, як характер рефлюксату, забезпеченість вітаміном D, зниження вмісту антимікробних пептидів (LL-37, HNP1-3) в сироватці крові, та порушення мікробної контамінації носоглотки.

Практичне значення отриманих результатів. З метою удосконалення лікування на ранніх етапах розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту за рахунок активізації умовно-патогенних мікроорганізмів запропоновано спосіб діагностики, який полягає в оцінці клінічних варіантів висипу на шкірі та вимірюванні рН шкіри (<5,52 та >5,87), прогноз вірогідності розвитку ускладнених форм зростає до 95%. Розроблено спосіб прогнозування розвитку затяжного неконтрольованого перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку шляхом створення ROC-кривої показників клітинної ланки CD3+, CD 56+ та гуморальної ланки – рівня комплементу C3. Створено алгоритм ведення пацієнтів з ускладненими формами atopічного дерматиту.

Результати досліджень впроваджено в практику та використовуються в роботі інфекційно-боксованого відділення дітей раннього віку та денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, алергологічне відділення КНП «Міська дитяча лікарня м. Львова», педіатричне 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».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (85 пацієнтів в основній групі, 30 – у групі контролю) із застосуванням сучасних клінічних, клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу. Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 3 від 25.03.2021р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів дисертації доктора філософії перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 року про «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ, у складі: головуєчий – д.мед. н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В. (медико-біологічний напрямок); члени комісії: д.мед.н., професор Пашкова О.Є (педіатричний напрямок); головний метролог Марченко С.М. перевірила достовірність первинних матеріалів. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним, наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 365 від 08.06.2021 року.

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 темою дисертаційного дослідження опубліковано 3 наукові праці, з них 1 в журналі, у журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Чехія), 9 тез, 4 роботи без співавторів. Автор не використовувала у своїй роботі ідеї та розробки співавторів публікацій.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертаційна робота є особистою працею дослідника. Дисертантом був проведений літературний пошук та визначено напрямок дослідження, сформована тема дисертаційної роботи та розроблено дизайн дослідження, проведено підбір та обстеження пацієнтів на базі КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, м. Запоріжжя, вимірювання вологості та кислотності шкіри, проведення зішкрібу зі шкіри для мікробіологічного дослідження та забір крові для виконання лабораторних досліджень. Імуноферментні, міуногістохімічні та ПЦР-дослідження проводилися на базі Навчального медико-лабораторного центру та на кафедрі клінічної лабораторної діагностики ЗДМУ за участю дисертанта. Здобувачем самостійно систематизовані та статистично опрацьовані отримані дані та написані розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно підготовлені тези та статті до друку за результатами отриманих даних.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та оприлюднені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50- річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України), м. Запоріжжя (2018), Традиційній науково-практичній конференції алергологів України у м. Вінниці «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Вінниця, 2018), XX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельникоських читань) (Харків, 2018), XXIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених

(Тернопіль, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019), IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань» (Вінниця, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги» (Київ, 2019), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення та лікування алергічних захворювань» (Харків, 2019), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2019 (Lisbon, 2019), «Науковій конференції студентів ЗДМУ – 2021» (Запоріжжя, 2021), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2021» (Запоріжжя, 2021).

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Вакули Дар'ї Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку», (науковий керівник д.мед.н., професор, завідувач кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ Недельська С.М.), є завершеним науковим дослідженням, в якому приведені нові рішення актуального науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної педіатрії. У дисертації та наукових публікаціях не виявлено ознак плагіату. За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Вакули Дар'ї Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), вважаємо, що робота актуальна для сучасної педіатрії, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів лабораторного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації; достатньо оприлюднені на національному конгресі та науково-практичних конференціях; в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету №5 від 03.06.2021 року за результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, та видано Експертний метрологічний висновок № 365 від 08.06.2021 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п. п. 10,11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року(зі змінами Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року «Про внесення змін до постанов Кабінету Міністрів України від 27 липня 2016 р. № 567 і від 6 березня 2019 р. № 167»), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді. Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої

Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Вакули Дар'ї Олександрівни у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: доктор медичних наук, професор Леженко Генадій Олександрович, завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м.Запоріжжя.

Рецензент: Шумна Таміла Євгенівна, доктор медичних наук, професор кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, МОЗ України, м. Запоріжжя.

Рецензент: Пашкова Олена Єгорівна, доктор медичних наук, професор кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя.

Опонент: Овчаренко Леонід Сергійович, доктор медичних наук професор, ДЗ «Запорізька академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя.

Опонент: Беш Леся Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, голова структурного підрозділу:

доктор медичних наук, професор

Рецензенти:

доктор медичних наук, професор

доктор медичних наук, професор

Леженко Г. О.
Підтверджую
Ділу кадрів Запорізького державного медичного університету
06 2021 р. Підпис
Шумна Т.Є.
Пашкова О.Є.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Nedelska S. M., Vakula D. O., Pakholchuk O. P. Cytokines profile (IL-4, IL-13) of children with severe forms of atopic dermatitis versus their grades of severity. *Biological markers in fundamental and clinical medicine*. 2019. Vol. 3, N 2. P. 29–33. (Дисертанткою проведено літературний пошук, статистична обробка результатів та підготовка до друку).
2. Недельська С. М., Вакула Д. О., Пахольчук О. П. Роль умовно-патогенних грибкових штамів у перебігу atopічного дерматиту у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 287–293. (Дисертанткою проведено набір хворих, клінічне спостереження, діагностика, лікування, літературний пошук, підготовлено статтю до друку).
3. Недельська С. М., Вакула Д. О. Особливості імунного статусу дітей із різною тяжкістю atopічного дерматиту. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16, № 1. С. 20–26. (Дисертанткою проведено огляд хворих, літературний пошук, аналіз та статистична обробка даних, підготовлено статтю до друку).
4. Вакула Д. О. Діагностична значимість рН-метрії шкіри у дітей з atopічним дерматитом. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 30 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 90.
5. Вакула Д. О. Умови формування та фактори ризику розвитку atopічного дерматиту у дітей раннього віку в Запорізькій області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 2 (115). С. 67–68.
6. Вакула Д. О. Особливості імунітету у дітей раннього віку з ускладненими формами atopічного дерматиту. *XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 15-17 квіт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 163.

7. Вакула Д. О., Недельська С. М. Клінічні варіанти шкірних проявів atopічного дерматиту із вторинним грибковим інфікуванням у дітей раннього віку. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 13-17 трав. 2019 р. Запоріжжя, 2019. С. 84–85. (Дисертанткою проведено набір пацієнтів, клінічне спостереження, діагностика та лікування хворих, літературний огляд та підготовлено тези до друку).

8. Вакула Д. О. Роль порушення шкірного бар'єру у дітей раннього віку з atopічним дерматитом. *Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань* : зб. тез доп. IV Всеукр. з'їзду алергологів України, 23-25 трав. 2019 р. К., 2019. С. 21.

9. Vakula D., Pakholchuk O. Features of the clinical course of atopic dermatitis related to the types of breeds of microorganisms in young children. *EAACI Congress 2019*, 1-5 June 2019. Lisbon, 2019. P. 766. (Дисертанткою проведено обстеження хворих, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

10. Недельська С. М., Вакула Д. О. Імунний статус у дітей з різною тяжкістю atopічного дерматиту. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 2. С. 69–70. (Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

11. Вакула Д. О., Йожикова Д. О. Роль інтерлейкіну - 4 та інтерлейкіну- 13 в залежності від важкості форми atopічного дерматиту у дітей. *Наукова конференція студентів ЗДМУ - 2021* : зб. тез доп. в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.», м. Запоріжжя, 05 лют. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 31. (Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).

12. Вакула Д. О., Йожикова Д. О. Роль маркерів запалення ІЛ-1 β та ТНФ- α у дітей раннього віку з атопічним дерматитом. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2021* :зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів, 15-16 квіт. 2021 р. Запоріжжя, 2021. С. 71. (Дисертанткою проведено огляд хворих, проведено дослідження, літературний пошук, статистична обробка та аналіз даних, підготовлено тези до друку).