

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри
пропедевтики дитячих хвороб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»

ІЛЬЧЕНКО СВІТЛАНИ ІВАНІВНИ

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

КРАЙНЬОЇ ГАННИ ВІКТОРІВНИ

«Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначені 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

Хвороби органів дихання займають провідне місце серед захворюваності дитячого населення, особливо серед дітей раннього віку. Найбільш тяжкі форми захворювання пов'язані з інфекцією саме нижніх дихальних шляхів, що є причиною частішої госпіталізації серед дітей молодшого віку. В умовах всесвітньої сучасної ситуації розповсюдження антибіотикорезистентності одним із найважливіших питань при лікуванні гострих захворювань органів дихання у дітей є раціональне та обгрунтоване призначення антибактеріальної терапії. Тому практична педіатрія потребує чітких критеріїв прогнозування розвитку та діагностики саме бактеріальної етіології запалення дихальних шляхів дитини. Профілактичне призначення антибіотиків, навіть у дітей раннього віку, є неприпустимою помилкою.

Серед сучасних маркерів антибактеріальної активності епітелію слизової оболонки дихальних шляхів є, зокрема, антимікробні пептиди (АМП), які продукуються епітеліальними клітинами. АМП забезпечують конститутивну або негайно індуковану систему захисту, яка здатна ефективно протистояти мікробній колонізації. Порушення експресії антимікробних пептидів супроводжується збільшенням ризику розвитку інфекційних, запальних, алергічних та аутоімунних захворювань, що, в свою чергу, може призвести до несприятливих варіантів перебігу захворювання. Прогностична та діагностична роль активності АМП, умови зниження ефективності антимікробного захисту у дітей, зокрема дефіцит метаболітів вітаміну Д, безумовно має практичне значення та потребує подальшого наукового дослідження.

Таким чином, тему дисертаційної роботи Г.В. Крайньої, що має на меті удосконалення ранньої діагностики розвитку та тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку за рахунок вивчення впливу активності ендогенних антимікробних пептидів у сироватці крові та визначенню факторів, що на них впливають, можна вважати сучасною та актуальною.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконувалась в межах 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.). Здобувач є співвиконавцем означеної теми та виконавцем одного з фрагментів роботи.

публікаціями, у яких відображені всі основні положення дисертаційної роботи.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота Крайньої Г.В. викладена державною мовою на 198 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 24 таблицею, 23 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження та клінічної характеристики, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури складений за чинними вимогами та містить 290 джерел (з них 73 кирилицею, 217 латиною).

У вступі дисертантом чітко аргументовано доцільність проведення дослідження та актуальність проблеми, коректно сформульована мета, яка напряму відповідає поставленим завданням, висвітлена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Наведено відомості про апробацію результатів дисертаційної роботи.

У першому розділі, який присвячений огляду літературних джерел, здобувач всебічно проаналізувала достатню кількість не тільки вітчизняних, а й здебільшого іноземних літературних джерел та представила повну характеристику стану проблеми забезпеченості вітаміном Д на розвиток гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку, а також сконцентрувала свою увагу на актуальність визначення впливу антимікробних пептидів у означеній групі дітей. Проведений аналіз літературних джерел підтверджує обізнаність дисертанта в означеній темі наукової роботи та демонструє вміння визначити сучасні питання, які є недостатньо висвітленими з даної проблеми.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» автор чітко обґрунтовує запропоновані методи дослідження та аргументує необхідність їх застосування. Дисертантом обстежено достатню кількість пацієнтів з

використанням сучасних клініко-лабораторних, мікробіологічних та імуноферментних методів дослідження. У клінічній характеристиці представлені критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження, дизайн дослідження та етапність його проведення, розподіл на групи. У розділі детально описано клінічну характеристику дітей з гострими запальними захворюваннями бронхолегеневої системи з акцентом на особливості анамнезу життя, перебігу захворювання, визначенням провідних клінічних симптомів. Особливу увагу здобувач приділяє аналізу мікробіологічного дослідження дітей, хворих на гостру запальну патологію бронхолегеневої системи та вплив етіологічних збудників на перебіг захворювання.

У третьому розділі «Роль вітаміну Д₃ у перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку» висвітлено неklasичний вплив означеного вітаміну на наш організм, а саме визначено його антимікробні властивості та здатність впливати на імунні реакції. У дисертаційній роботі доведено, що дефіцит вітаміну Д сприяє більш тяжкому та тривалому перебігу гострого бронхіту, спричиненого бактеріальним збудником, та пневмонії у дітей раннього віку. Також дисертантом представлено залежність вмісту вітаміну Д у сироватці крові від етіологічного збудника захворювання та сформувано припущення, що дефіцит вітаміну Д виступає фактором ризику розвитку бактеріальної інфекції дихальних шляхів.

У четвертому розділі «Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку, хворих на гострі запальні бактеріальні захворювання респіраторного тракту» у порівняльному аспекті представлено основні відомості щодо рівня антимікробного захисту дітей раннього віку з урахуванням етіологічного збудника захворювання. Отримані результати демонструють, що розвиток гострих запальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку відбувається на тлі низького рівня антимікробних пептидів у сироватці крові. Автором встановлена залежність між вмістом антимікробних пептидів

у сироватці крові та дефіцитом вітаміну Д у дітей раннього віку, що сприяє колонізації бактеріальними патогенами та більш тяжкому та тривалому перебігу захворювання.

П'ятій розділ «Прогнозування розвитку та тяжкості перебігу гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку» присвячений аналізу провідних чинників ризику розвитку захворювання. За результатами представленого наукового пошуку автор акцентував увагу на необхідності більш детального збору анамнезу життя з урахуванням характеру вигодовування та перебігу антенатального періоду, строку госпіталізації до стаціонару та початком антибактеріальної терапії, а також визначенням стану забезпеченості вітаміном Д та антимікробними пептидами. За представленою методикою дисертантом на підставі визначених прогностичних факторів створена математична модель ймовірності розвитку гострих запальних бактеріальних захворювань бронхолегеневої системи у дітей раннього віку, яка дозволяє чітко сформулювати групи ризику щодо розвитку патології та вчасної діагностики в достатньому обсязі.

У шостому розділі, який присвячений аналізу і обговоренню результатів дослідження, автор чітко та розгорнуто проводить аналіз отриманих даних дослідження, логічно підбиває підсумки основних етапів наукового пошуку та порівнює з результатами дослідження іноземних науковців. Ще раз підкреслюється новизна даної наукової роботи щодо встановлення взаємозв'язку між ступенем антимікробного захисту у дітей раннього віку з гострою бактеріальною запальною бронхолегеневою патологією та забезпеченням вітаміном Д.

Висновки дисертаційної роботи у кількості 5 аргументовані, стислі, є результатом обробки фактичного матеріалу дисертації, відповідають меті та поставленим задачам дослідження.

Практичні рекомендації сформульовані у кількості 3, чіткі та логічно витікають з матеріалу роботи.

У тексті **анотації** в повній мірі відображені основні положення дисертаційної роботи, зміст, результати та висновки здійсненого здобувачем наукового дослідження. Текст анотації дисертації за змістом ідентичний основним положенням дисертації.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ

Позитивно оцінюючи здобутки здобувача Крайньої Г.В., вважаємо за необхідне зазначити наступні дискусійні положення та зауваження поданої дисертаційної роботи:

- орфографічні та стилістичні помилки (33,61,88,111);
- літературний огляд можливо дещо скоротити за обсягом.

Вказані зауваження та побажання не зменшують значимість наукової праці.

У порядку наукової дискусії автору пропонується відповісти на такі запитання:

1. Які клініко-лабораторні критерії Ви використовували для віднесення дітей до групи гострих бронхітів, спричинених бактеріальним збудником?
2. Які особливості активності АМП, що вивчались (за Вашими даними та даними інших дослідників), у передчасно народжених дітей, враховуючи те, що в прогностичній моделі, яку Ви пропонуєте, недоношеність в анамнезі – це фактор ризику пневмоній у дітей раннього віку?
3. Поясніть практичну значимість розробленої Вами математичної моделі прогнозування пневмонії у дітей раннього віку.
4. Уточніть, в яких клінічних випадках та в яких дозах Ви рекомендуєте включення в терапевтичний курс лікування ГРВІ препаратів вітаміну Д у дітей раннього віку?

на гострі бактеріальні захворювання дихальної системи. Поглиблено наукові дані стосовно патогенетичної ролі у розвитку гострого бактеріального бронхіту таких факторів ризику, як забезпеченість вітаміном Д, термінів госпіталізації до стаціонару та необґрунтоване раннє застосування антибактеріальної терапії, зниження вмісту АМП у сироватці крові (LL-37, hBPI) на тлі підвищення вмісту лактоферину. В роботі доведено, що до прогностичних факторів ризику розвитку тяжкого перебігу пневмонії відносяться терміни госпіталізації до стаціонару та пізнє стартове призначення антибактеріальних препаратів, а також низький вміст в сироватці крові вітаміну Д, АМП – (LL-37, hBPI) та підвищення вмісту лактоферину.

Отримані результати дисертаційного дослідження створили передумови для розроблення математичної моделі ймовірності розвитку гострого бактеріального бронхіту та пневмонії на підставі визначених предикторів ризику розвитку захворювання.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційна робота є фундаментальним клінічним дослідженням. З метою удосконалення вірогідності прогнозування розвитку захворювання у дітей раннього віку, дисертантом запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії на підставі урахування клініко-анамнестичних даних та загально клінічних лабораторних показників з додатковим визначенням лактоферину ($\geq 8,9$ нг/мл) у сироватці крові. Також, результатом наукового дослідження автора стала розробка способу діагностики та прогнозування розвитку гострого бронхіту бактеріальної етіології у дітей раннього віку шляхом створення математичної моделі з урахуванням анамнестичних даних життя дитини та даних щодо захворювання, бальної оцінки тяжкості перебігу захворювання, лабораторних даних та додатковому визначенні у сироватці крові рівня вітаміну Д та лактоферину в перші 24 години з моменту надходження до стаціонару.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи забезпечені, в першу чергу, достатньою кількістю клінічного матеріалу (під наглядом перебувало 156 дітей раннього віку) із застосуванням сучасних високоінформативних загально-клінічних, мікробіологічних, імуноферментних та аналітико-статистичних методів дослідження, які відповідають поставленій меті. Отримані результати ретельно опрацьовані з послідовним та системним підходом, що забезпечило достовірність та репрезентативність отриманих автором наукових даних та дозволило зробити аргументовані висновки. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи мають об'єктивний характер, адекватні та цілком логічні стосовно сформованої мети і задач дослідження та знайшли відображення у практичних рекомендаціях.

Дисертаційна робота проводилася з урахуванням основних положень ICH GCP та принципів Гельсінської декларації прав людини з біомедичних досліджень із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей та суб'єктів, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини, Конвенції про захист прав та достоїнств людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, а також чинного законодавства України.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертаційній роботі вперше проведено визначення вмісту ендogenous антимікробних пептидів у дітей раннього віку з гострими запальними бактеріальними захворюваннями бронхолегеневої системи з урахуванням етіологічного збудника та визначена їх прогностична роль в розвитку захворювання.

Автором доповнено наукові дані стосовно взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та вмістом АМП у сироватці крові дітей, які хворі

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою наукової роботи та саму дисертаційну роботу Крайньої Ганни Вікторівни «Патогенетичне значення антимікробних пептидів у визначенні перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку» на здобуття ступеню доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» вважаю, що представлена робота являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю в якій на сучасному рівні вирішується важливе наукове завдання педіатрії – удосконалення ранньої діагностики розвитку та тяжкості перебігу гострих бактеріальних запальних захворювань респіраторного тракту у дітей раннього віку.

Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових працях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. За актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю 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:

Завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України»,

д. мед. н., професор

