

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Харківського національного

медичного університету,

д. мед. наук, професор Капустник В. А.



Витяг

з протоколу № 3

засідання кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету щодо проведення фахового семінару з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи здобувачки кафедри педіатрії №2 ХНМУ Малахової Валерії Михайлівни на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень», за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

12 жовтня 2020 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1, доктор медичних наук, професорка Фролова Т.В.

Секретар фахового семінару: асистент кафедри пропедевтики педіатрії № 1, Осман Н. С.

Присутні члени комісії: д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії № 1 Фролова Т. В.; науковий керівник, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії № 2 Макєєва Н. І.; д. мед. н., професор кафедри педіатрії №2 Одинець Ю.В.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії №1 та неонатології Гончарь М.О.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії №1 та неонатології Сенаторова Г. С.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії №1 та неонатології Чайченко Т. В.; д. мед. н., професорка кафедри педіатрії №1 та неонатології Ріга О. О.; д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №2 Клименко В. А.; д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Кузнецов С. В.; д. мед. н., професорка кафедри дитячих інфекційних хвороб Ольховська О. М.; к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії №2 Афанасьєва О.О.

Усього присутніх: 9 членів фахового семінару із попередньої експертизи дисертаційних робіт.

Порядок денний: Проведення оцінки дисертаційної роботи здобувачки кафедри педіатрії № 2 ХНМУ Малахової В.М. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень».

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ХНМУ (протокол № 2 від 23.02.2017 року).

Науковий керівник: завідувачка кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, д. мед. н., професорка Макєєва Н. І.

Термін виконання: 27.02.2017 – 31.12.2021 рр.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професорка кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету Сенаторова Г.С.;

2. Доктор медичних наук, професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №2 Харківського національного медичного університету Клименко В.А.

Із запитаннями до дисертанта та в обговоренні результатів роботи виступили: д. мед. н., професорка кафедри педіатрії №1 та неонатології Сенаторова Г. С., д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №2 Клименко В. А., д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №1 Фролова Т. В., д. мед. н., професорка кафедри педіатрії №1 та неонатології Чайченко Т. В.; д. мед. н., професор кафедри педіатрії №2 Одинець Ю. В.; д. мед. н., завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, професор Кузнєцов С. В.; к. мед. н., доцент кафедри педіатрії №2 Афанасьєва О. О.

На підставі доповіді Малахової В.М., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одностайно ухвалили такий висновок:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 330 мільйонів людей у світі страждають на бронхіальну астму та поширеність цієї патології становить 5-9% дорослого населення й 8-12% дитячої популяції. Дебют захворювання припадає саме на дитячий вік, та майже у 50% пацієнтів хвороба проявляється до 6 річного віку. Діагностування бронхіальної астми у пацієнтів цієї вікової групи здебільшого ґрунтується на анамнестичних даних та в останні роки впроваджується дослідження оксиду азоту в повітрі, що видихається. За світовими показниками бронхіальна астма входить до найпоширеніших хронічних станів у дітей віком від 5 до 14 років, що призводять до інвалідізації. Смертність у світі від бронхіальної астми дітей коливається від 0,0 до 0,7% на 100 000 осіб. Загострення бронхіальної астми вимагають частих госпіталізацій, які призводять до значних витрат закладів охорони здоров'я. Третину госпіталізацій, пов'язаних із загостренням захворювання, складають саме діти.

Несвоєчасне діагностування та відсутність бажаного контролю над перебігом бронхіальної астми свідчить про актуальність цієї проблеми в галузі охорони здоров'я.

У зв'язку з цим окреслено мету дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогнозування формування бронхіальної астми в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому, на підставі дослідження стану аерогематичного бар'єру легенів.

Завданнями нашого дослідження стали:

1. Виявити чинники ризику розвитку бронхіальної астми в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому;
2. Визначити рівні загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається як маркеру пошкодження аерогематичного бар'єру легенів у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та бронхіальної астми на різних етапах захворювання;
3. Дослідити рівні інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що видихається та γ -інтерферону в сироватці крові в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та бронхіальної астми на різних стадіях захворювання як маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легенів;
4. Оцінити ступінь ендотеліальної дисфункції аерогематичного бар'єру в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та бронхіальної астми на різних стадіях захворювання шляхом визначення концентрації фактору Вілебранда у плазмі крові;
5. Проаналізувати взаємозв'язки отриманих маркерів пошкодження аерогематичного - бар'єру в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому та бронхіальної астми на різних стадіях захворювання.
6. На основі отриманих даних визначити діагностично-прогностичні показники прогнозу формування бронхіальної астми у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

Дослідження проводилося з лютого 2015 року по травень 2020 року в умовах педіатричного, пульмонологічного та відділення інтенсивної терапії КНП «Міської клінічної дитячої лікарні № 16» ХМР (головний лікар – Т.В.Харченко) - базі кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Дослідження складалося з трьох етапів. Перший етап було проведено з лютого 2015 року по травень 2015 року. Другий етап було проведено паралельно з першим етапом та було виконано з лютого 2015 року по травень 2015 року. Проведення третього етапу складалося з динамічного нагляду та обстеження пацієнтів та зайняло термін з травня 2015 року по травень 2020р.

На першому етапі дослідження під наглядом знаходилося 305 дітей віком від 1 до 18 років, що мали в анамнезі повторні епізоди бронхообструкції та надходили на обстеження й лікування до стаціонару. Усім дітям проводилося обстеження та лікування згідно протоколів лікування дітей з БОС №18 від 13.01.2005 р. та протоколів лікування дітей із БА № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі». Окрім стандартних методів обстеження всім дітям було проведено анкетування.

До другого етапу дослідження увійшло 122 дитини із повторними епізодами БОС, віком від 1,5 до 7 років (74 хлопчика та 43 дівчинки). Дітей було відібрано згідно критеріям включення та виключення. Обов'язковим критерієм відбору було підписання батьками інформованої згоди на участь дитини в дослідженні. Залежно від встановленого діагнозу та кількості епізодів бронхообструкції в анамнезі пацієнтів було розподілено на три групи. До 1-ої групи увійшло 40 дітей, що мали в анамнезі три епізоди бронхообструкції дихальних шляхів; до 2-ої групи – 56 хворих, що мали чотири – п'ять епізодів бронхообструкції, та до 3-ої групи увійшло 26 пацієнтів із легким та середньо-тяжким персистуючим перебігом БА. Окрім стандартних методик обстеження дітям проводився збір КПВ та сироватки

крові в перші дні проявів бронхообструкції та повторно на 10—14 день після проведеного лікування при зникненні клінічних проявів (кашель, задишка, тахіпноє, подовжений видих та інші фізікальні прояви бронхообструкції).

До третього етапу дослідження перейшли пацієнти 1-ої та 2-ої груп другого етапу, котрим повторно було проведено визначення відповідності критеріям включення та виключення. Батьки пацієнтів підписали інформовану згоду на продовження участі дітей у дослідженні. Проводилося динамічне спостереження за пацієнтами до досягнення 5-ти річного віку або до часу встановлення діагнозу БА. Серед 96 дітей, що мали БОС із повторними епізодами бронхообструкції виділено дві групи. До I групи увійшло 15 пацієнтів, яким за період дослідження було встановлено діагноз БА, та до II групи - 81 пацієнт, що не сформував БА.

Використовувалися клініко-анамнестичні методи дослідження. Основним методом було клінічне дослідження з аналізом та інтерпретацією клініко-лабораторних даних. Виконувалися стандартні методи дослідження, імунограма. Концентрації загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається визначались методом тонкошарової хроматографії спектрофотометрично. Рівні інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що видихається, та γ -інтерферону у сироватці крові визначалися за допомогою ELISA з використанням стандартних наборів ВЕКТОР БЕСТ. Показники фактору Вілебранда в плазмі крові було визначено за допомогою ристоцитинового методу агрегації з використанням стандартних наборів.

Дослідження проводилося в динаміці: у гострий період у перші дні клінічних проявів бронхообструкції та в періоді зникнення клінічних проявів бронхообструктивного синдрому - після проведеного лікування.

Використовувалися статистичні методи обробки інформації.

Для визначення статевих відмінностей проаналізовано питому вагу чоловічої / жіночої статі серед хворих усіх вікових періодів. Аналіз розподілу хворих за віком та статтю виявив, що сумарно статистично значущих відмінностей за статтю серед обстежених не було.

При проведенні анкетування виявлено, що в дітей із повторними епізодами БОС чинниками ризику формування БА є перебіг вагітності на тлі супутньої патології матері з боку бронхо-легеневої системи на першому та другому триместрі вагітності ($RR=11,591$, $RR=4,623$, відповідно), часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше раз на рік) ($RR=16,611$), прийом та кількість курсів АБТ у віці до 1 року ($RR=3,905$), дебют БОС на першому році життя ($RR=9,577$), обтяжливий сімейний анамнез, наявність супутньої алергопатології ($RR=3,098$) та дебют АД на першому році життя ($RR=4,550$).

Проведений статистичний аналіз встановив підвищення концентрацій загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається, яке відображає наявність пошкодження мембрани клітин бронхів за рахунок запалення. Встановлено, що концентрації загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря залежали від кількості перенесених епізодів бронхообструкції, як у періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції ($H=84,99533$, $p=0,0000$), так і в періоді зникнення клінічних проявів ($H=73,34209$, $p=0,0000$).

Найвищі показники були у пацієнтів 3-ої групи, що свідчило про масштабність руйнування клітин епітелію бронхо-легеневої системи у пацієнтів із бронхіальною астмою. При проведенні третього етапу дослідження було зафіксовано, що найвищі показники загальних фосфоліпідів у конденсаті повітря, що видихається спостерігалися в пацієнтів, які в подальшому сформували БА ($p_{1-2}=0,0000$).

У проведеному дослідженні визначено, що у дітей із повторними епізодами БОС у розпалі клінічних проявів підвищувалися рівні ІЛ-4 у пацієнтів усіх груп, а концентрація ІЛ-13 підвищувалась лише у пацієнтів 2-ої та 3-ої гр. (відповідно $p_{k-2}=0,0000$, $p_{k-3}=0,0000$). Показники рівнів ІЛ-4 ($H=73,88092$, $p=0,0000$), ІЛ-13 ($H=54,5795$, $p=0,0000$) в періоді розгорнутих клінічних проявів бронхообструкції, та ІЛ-4 ($H=56,81314$, $p=0,0000$), ІЛ-13 ($H=45,53887$, $p=0,0000$) при зникненні клінічних симптомів залежали від кількості перенесених епізодів БОС, і найвищі показники зафіксовано у

пацієнтів 3-ої групи. На третьому етапі дослідження зафіксовано, що найвищі концентрації ІЛ-4 та ІЛ-13 були у пацієнтів I гр. (відповідно $p_{1-II} = 0,0001$; $p_{I-II} = 0,0000$). Отримані в дослідження дані свідчили про зосередження цитокінів алергійного запалення безпосередньо у вогнищі патологічного процесу.

На основі аналізу результатів дослідження з'ясовано, що в періоді розгорнутих проявів БОС високі концентрації ФВ виявлено у пацієнтів 2-ої та 3-ої груп (відповідно $p_{k-2} = 0,0059$; $p_{k-3} = 0,0000$). Концентрації ФВ пацієнтів 2-ої групи знижувалися до рівнів контрольної групи, та у дітей 3-ої гр. залишалися вище в порівнянні із групою контролю (відповідно $p_{k-1} = 0,1116$, $p_{k-2} = 0,5453$; $p_{k-3} = 0,0000$). На третьому етапі дослідження лише пацієнти I гр. порівняно із групою контролю мали підвищені концентрації ФВ ($p_{k-I} = 0,0059$). Зміни концентрацій ФВ вказували на наявність ендотеліальної дисфункції.

Дослідження виявило зниження концентрацій у сироватці крові γ -ІН у пацієнтів усіх груп. При цьому зниження концентрацій γ -ІН залежало від кількості перенесених пацієнтами епізодів БОС, як у періоді розгорнутих клінічних проявів ($N=49,5548$, $p=0,0000$), так і в динаміці після проведеного лікування ($N=64,9885$, $p=0,0000$). Найнижчі показники виявлені в пацієнтів саме 3-ої гр., що опосередковано можливо розглядати як прояв алергійного запалення в дітей із хронічним запаленням бронхо-легеневої системи.

Для ранньої діагностики формування БА в дітей із повторними епізодами БОС рекомендується використовувати наступні показники: підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ $> 96,18$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 18,45$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 20,17$ пг/мл, ФВ у плазмі крові $> 109,7\%$, γ -ІН у сироватці крові $< 98,62$ ммоль/л при розгорнутій клінічній картині бронхобструкції; та рівні ЗФЛ у КПВ $> 117,22$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 6,42$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 18,62$ пг/мл, ФВ у плазмі крові $> 103,0\%$, γ -ІН у сироватці крові $\leq 36,22$ ммоль/л при зникненні клінічних проявів БОС.

Наукова новизна полягає в подальшому розвитку питання прогнозування формування бронхіальної астми в дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

Одержані дані сприяють розширенню діагностичних методик у прогнозуванні формування бронхіальної астми в дітей із повторними епізодами БОС. Було доведено, що показники ЗФЛ, прозапальні цитокіни, ФВ змінювалися незалежно від статі та віку дитини, але значно авріювалися в залежності від кількості перенесених епізодів БОС. Розширилися наші уявлення щодо маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень та ризику формування бронхіальної астми. Виявлені порогові рівні маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру можуть стати підставою для напрацювання більш результативних методів діагностики формування бронхіальної астми та своєчасному призначенню базисної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Малахової В.М. є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри педіатрії № 2, виконаної у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393), де дисертантка є співвиконавцем.

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна

Здобувачем Малаховою В.М. у дисертаційній роботі обґрунтовано доцільність ранньої діагностики формування БА в дітей із повторними епізодами БОС за допомогою визначення стану функції аерогематичного бар'єру легенів. З метою оптимізації діагностування та прогнозування БА рекомендовано використовувати неінвазивну методику дослідження КПВ з подальшим оцінюванням концентрацій маркерів запалення. Визначення концентрацій ЗФЛ та протизапальних цитокінів у КПВ має переваги у використанні в цього контингенту хворих. Визначення стану ендотеліального компоненту аерогематичного бар'єру легенів рекомендовано використовувати

з метою раннього виявлення формування хронічного запалення бронхолегеневої системи в дітей із повторними епізодами БОС. Одержані дані доводять можливість використання концентрацій цих показників у якості маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легенів.

Для ранньої діагностики формування БА в дітей із повторними епізодами БОС рекомендується використовувати наступні показники: підвищення рівнів ЗФЛ у КПВ $> 96,18$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 18,45$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 20,17$ пг/мл, ФВ у плазмі крові $> 109,7\%$, γ -ІН у сироватці крові $\leq 36,22$ ммоль /л при розгорнутій клінічній картині бронхобструкції; та рівні ЗФЛ у КПВ $> 117,22$ ммоль/л, ІЛ-4 у КПВ $> 6,42$ пг/мл, ІЛ-13 у КПВ $> 18,62$ пг/мл, ФВ у плазмі крові $> 103,0\%$, γ -ІН у сироватці крові $< 98,62$ ммоль /л при зникненні клінічних проявів БОС.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються

Отримані наукові висновки та практичні рекомендації базуються на аналізі та узагальненнях отриманих результатів сучасних методів, що використовувались: анамнестичні, клініко-лабораторні, статистичні методи дослідження.

Достовірність результатів, наведених у роботі, підтверджується статистичним аналізом: параметричні та непараметричні, кореляційний, дисперсійний методи. Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері за допомогою наборів сучасних стандартних програм «Statistica 10» та «MS Excel 2010». Результати отримано на апаратурі, що пройшла державний метрологічний контроль. Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю впливають із фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

Доповнено наукові дані про стан аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами БОС шляхом виявлення пошкодження епітеліального компоненту, що підтверджується підвищенням показників ЗФЛ, ІЛ-4 та ІЛ-13

у КПВ, та ендотеліального компоненту, на що вказує підвищення рівнів ФВ у плазмі крові.

Уперше запропоновано у дітей із повторними епізодами БОС досліджувати рівень ЗФЛ у КПВ як маркеру формування хронічного запалення бронхо-легеневої системи та при рівні ЗФЛ у КПВ понад 96,18 ммоль/л у періоді розгорнутої клінічної картини БОС прогнозувати формування БА. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на винахід (№118517, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00 (2006.01)). Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Макеєва Н.І., Малахова В.М., Алексеєва Н.П., Бірюкова М.К., Яворович М.В.; виданий 25.01.2019, Бюл. № 2.) та Деклараційним патентом України на корисну модель (№124872, МПК G01N 33/497 (2006.01), МПК G01N 21/00). Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Макеєва Н.І., Малахова В.М., Алексеєва Н.П., Бірюкова М.К., Яворович М.В.; виданий 25.04.2018, Бюл. № 8.)

Уперше запропоновано у пацієнтів із повторними епізодами БОС досліджувати рівень ФВ у плазмі крові як маркеру ендотеліальної дисфункції та формування БА. При концентраціях ФВ у плазмі крові більше ніж 109,7% в періоді розгорнутої клінічної картини та понад 103,0% після зникнення клінічних проявів БОС прогнозувати формування БА. Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на корисну модель (№135351, МПК G01N 33/48 (2006.01)). Спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей віком до 6 років з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому / Макеєва Н.І., Малахова В.М., Васильченко Ю.В., Цимбал В.М.; виданий 25.06.2019, Бюл. № 12.

Набули подальшого розвитку дані щодо взаємозв'язків між ступенем пошкодження епітеліального й ендотеліального компонентів аерогематичного

бар'єру легень та накопиченням протизальних цитокінів у вогнищі хронічного запалення, що підтверджено одночасним зростанням рівнів ІЛ-4, ІЛ-13 та ЗФЛ у КПВ ($r=+0,92$, $r=+0,42$, відповідно), ІЛ-4, ІЛ-13 та ФВ у плазмі крові ($r=+0,92$, $r=+0,48$, відповідно).

Доповнено наукові дані щодо імунної відповіді на патологічний процес при БА у дітей. Встановлено, що при хронічному алергійному запаленні зниження рівнів γ -ІН у сироватці крові пацієнтів із БА відбувається при одночасному зростанні показників ІЛ-4 ($r=-0,95$) та ІЛ-13 ($r=-0,97$) у КПВ.

Визначено додаткові діагностично-прогностичні маркери формування БА у дітей із повторними епізодами БОС з високим рівнем чутливості та специфічності.

Використання результатів роботи

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність КНП «ТОДКЛ» ГОР м. Тернопіль (акти впровадження від 11.11.2019 р. та 19.11.2019 р.), ДЗ «Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України» міста Одеси (акти впровадження від 18.11.2019 р. та 26.11.2019 р.), КНП «Міська дитяча лікарня №2» міста Одеси (акти впровадження від 04.11.2019 р. та 12.11.2019 р.).

Результати дисертаційної роботи включено до навчальних програм для студентів, лікарів-інтернів кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них 4 статті, у тому числі 2 статті в наукових закордонних виданнях, які індексуються у базі Scopus; 1 деклараційний патент на винахід; 3 деклараційних патенти на корисну модель та 1 авторське свідоцтво, 14 тез у матеріалах конференцій, конгресів та форумів.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря у дітей з бронхообструктивним синдромом / В.М.

Малахова, Н.І. Макєєва // *Сучасна педіатрія* 2018. № 4(92). С. 22-26. (Здобувачка особисто провела літературний огляд, виконала підбір хворих, провела діагностичні дослідження активності ферментів, статистично опрацював та проаналізувала дані, підготувала статтю до друку).

2. Malakhova V. Is Willebrand Factor Indicative of Chronic Inflammation in Children with Asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylchenko Y., Virukova M. // *Turkish Thoracic Journal* 2019. 19051. DOI: 10.5152. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, провела визначення ендотеліальної дисфункції у обстежених, проаналізувала та узагальнила дані, підготувала статтю до друку).

3. Malakhova V. Anamnestic risk factors for asthma development in infants / Malakhova V. // *Inter Collegas* 2020. V.7 (№1). P. 5-9.

4. Malakhova V. Are levels of IL-13 and IL-4 in exhaled breath condensates (EBC) predictive for the formation of chronic inflammation in children with asthma? / Malakhova V., Makieieva N., Vasylchenko Y., Tsymbal V. // *Advance respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 88, № 3. – P. 1-7. (Здобувачка особисто провела аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, дослідила маркери пошкодження аерогематичного бар'єру легенів, провела статистичний аналіз та узагальнив результати, підготувала статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Малахова В.М. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей молодшого віку / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Лещук І.В. // *Медицина третього тисячоліття: матеріали Міжвузівської конференції молодих вчених та студентів* (16-18 січня, 2017 р., м. Харків, Україна). Харків, 2017. С. 259.

2. Malakhova V. Risk factors assesment of bronchial asthma formation in children / Malakhova V. Makieieva N. // 6th International medical students research congress (19-21 May 2017, Istanbul, Turkey). Turkey, 2017. P. 76. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

3. Малахова В.М. Фактори ризику в прогнозуванні формування бронхіальної астми у дітей / Малахова В.М., Лещук І.В. // Матеріали загальноуніверситетської конференції студентів та молодих вчених (24-26 квітня, 2017 р., м. Львів, Україна), м. Львів, 2017. С. 65. (Здобувачка зробила підбір хворих, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані).

4. Малахова В.М. Клінічне та прогностичне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макеєва Н.І., Козлова Я.В., Костіна М.Ю., Корж О.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 140-142. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала усну доповідь).

5. Малахова В.М. Про наболіле: бронхообструктивний синдром у дітей – що чекати у майбутньому / Малахова В.М., Макеєва Н.І., Алексеєва Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М., Ярова К.К., Семеренко Г.І., Усова Н.В. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (22-23 березня, 2018 р., м. Харків). Харків, 2018, С. 131-137. (Здобувачкою проведено клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовані висновки).

6. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів загальних фосфоліпідів у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М. *Медицина III тисячоліття*: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (22-24 січня, 2018 р., м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 202. (Здобувачка зробила підбір хворих, набір клінічного матеріалу, статистично опрацювала, проаналізувала й узагальнила дані, підготувала стендову доповідь).

7. Малахова В.М. Бронхообструктивний синдром у дітей – предиктор та наслідки / Малахова В.М., Макеєва Н.І., Ярова К.К., Алексеєва

Н.П., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Актуальні проблеми педіатрії*: матеріали XII конгресу педіатрів України (9-11 жовтня 2018 р., м. Київ, Україна). Київ, 2018, С. 44. (Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

8. Малахова В.М. Клінічне значення рівнів фактору Вілебранда, як маркера ендотеліальної дисфункції у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І. // *Проблеми туберкульозу і пульмонології у дітей та дорослих*: Матеріали статей і тез науково-практичної конференції лікарів: дитячих фтизіатрів, фтизіатрів, педіатрів та сімейних лікарів (21 листопада 2018 р. м. Харків, Україна). Харків, 2018, С. 7-8. (Здобувачкою проведено відбір та клінічне обстеження хворих, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, опрацювання інформаційних джерел).

9. Малахова В.М. Антибіотикотерапія на першому році життя і ризик формування астми у дітей / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Бірюкова М.К., Семеренко Г.І., Мірошніченко І.І. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 121-122. (Здобувачкою проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

10. Малахова В.М. Patient with chronic lung pathology / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Алексєєва Н.П., Васильченко Ю.В., Бірюкова М.К., Цимбал В.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю (19-20 березня 2019 р., м. Харків, Україна). Харків, 2019, С. 9-11. (Здобувачкою проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

11. Малахова В.М. γ -інтерферон, як маркер хронічного запалення у дітей з бронхообструктивним синдромом / Малахова В.М., Макєєва Н.І., Васильченко Ю.В., Костіна М.Ю., Бойко О.М. // *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів педіатрів з міжнародною участю* (17-18 березня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С. 113-114. (Здобувачкою проведено опрацювання інформаційних джерел, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних).

12. Малахова В.М. γ -інтерферон, як маркер хронічного запалення у дітей з бронхіальною астмою / Малахова В.М., Макєєва Н.І. *Актуальні питання виявлення і лікування алергійних захворювань: матеріали науково-практичної конференції алергологів Слобожанщини* (10 квітня 2020 р., м. Харків, Україна). Харків, 2020, С 61-72.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження

Наукове дослідження здобувачки Малахової В.М. на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень» комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Лабораторні методи досліджень є загальноприйнятими. Малахова В.М. керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо хворих.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їхніх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились (протокол № 2 від 10.06.2020 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку авторки.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена вивченню ранньої діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей. Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає науковому напрямку 2.4. Дослідження з метою вивчення етіології і патогенезу захворювань органів та систем дитячого організму, факторів, що сприяють виникненню захворювань у дітей, розроблення й удосконалення методів діагностики –паспорта спеціальності 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», що відповідає паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія.

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація здобувачки кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії Малахової Валерії Михайлівни на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легенів», за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія», є кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться отримані нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що вирішують конкретне наукове завдання, а саме оптимізацію діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми в

дітей шляхом вивчення вмісту ЗФВ у КПВ, ІЛ-4 та ІД-13 у КПВ, ФВ у плазмі крові та γ -ІН в сироватці крові.

У процесі виконання роботи визначено діагностично-прогностичні показники прогнозу формування бронхіальної астми у дітей. Запропоновано використання концентрацій маркерів пошкодження аерогематичного бар'єру легень у діагностиці бронхіальної астми в дітей.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Малахової Валерії Михайлівни на тему: «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легенів» відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167.

Результати голосування: за – 11 голосів, проти – 0 , утрималося – 0.

Голова апробаційної ради:


д. мед. н., професорка,
завідувачка кафедри
пропедевтики педіатрії № 1,



Т.В. Фролова

Рецензент:

д. мед. н., професорка,
професорка кафедри педіатрії №1 на
неонатології



Г.С. Сенаторова

Рецензент:

д. мед. н., професорка,
завідувачка кафедри
пропедевтики педіатрії № 2,



В.А. Клименко