

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії, докторки медичних наук, професорки Крючко Тетяни Олександрівни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету **Стрелкової Марини Ігорівни «Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів»**, яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.013 Харківського національного медичного університету, що утворена наказом МОН України № 1502 від 04.12.2020 року на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 (Медицина) за спеціальністю **228 «Педіатрія»**, спеціалізація **«Педіатрія»**

Актуальність теми дисертації

Сучасні тенденції світової медицини суттєво удосконалили підходи до діагностики та лікування захворювань органів дихання. Проте, незважаючи на прогресивний розвиток медицини сьогодення, захворювання респіраторної системи у дітей залишаються проблемою світового значення. Зокрема, різноманітність клінічних проявів гострого бронхіту та особливості його перебігу в залежності від коморбідної патології, створюють труднощі під час проведення диференційної діагностики, що власне і обумовлює актуальність цієї проблеми.

Дослідження механізмів генетичного контролю схильності до хронізації бронхо-легеневої патології у дітей протягом останніх років демонструють певне різноманіття, що пов'язане із мінливістю патологічних ознак і здебільшого залежить від генетичних основ формування власної імунної відповіді. Результати чималої кількості когортних досліджень свідчать, що у половини дітей раннього віку на тлі гострого бронхіту розвивається клінічно виражений синдром візингу («wheezing»), характер перебігу якого суттєво залежить від функціональної спроможності сполучнотканинних структур

легеневої тканини. Адже на сьогоднішній день чітко встановлено, що морфофункціональні зміни органів та систем у дітей з проявами дисплазії сполучної тканини істотно позначаються на перебігу супутніх захворювань. А саме, функціональна неспроможність сполучнотканинних структур легеневої тканини сприяє затяжному перебігу та хронізації гострих процесів, зменшує ефективність традиційних схем лікування, подовжує період реконвалесценції.

Роботи останніх років наводять переконливі дані, що на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини формується дисфункція бронхів з порушенням їх хрящового та сполучнотканинного каркасу, трахеобронхіальна дискінезія і, як результат, порушення дренажної та вентиляційної функції бронхів. Велика увага провідних фахівців сьогодні зосереджена на вивченні поліморфізму генів, відповідальних за розвиток бронхо-легеневої патології у дітей з подальшою розробкою лікувально-профілактичних заходів спрямованих на зниження захворюваності. На жаль, характер реалізації тих чи інших патогенетичних ланок респіраторних захворювань, їх інтерактивний зв'язок, що формує складні функціональні закономірності у певного індивідуума, вивчені недосконало, а інколи, трактуються неоднозначно. Існує ціла низка генів матриксних металопротеїназ, які тісно пов'язані з пошкодженням чи відновленням тканин і захистом організму від патогенів загалом, активність яких контролюється тканинними інгібіторами металопротеїназ. Також, залишаються недосконало вивченими гени, що кодують ферменти детоксикації, а саме їх поліморфізм, за рахунок яких відбувається моделювання патогенетичної відповіді та змінюється хід захворювання. У зв'язку з цим, обрана дисертантом тема безумовно є актуальною, а висвітлена наукова проблема потребує всебічного дослідження.

Тому дисертаційна робота Стрелкової Марини Ігорівни, яка присвячена всесторонньому вивченню перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів, є актуальною, теоретично та практично значущою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 та неонатології, 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). Дисертант є співвиконавцем зазначеної 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 Слущкої Т.В., науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 103 дітей віком від 1 до 5-ти років, що склали дві групи спостереження.

У всіх хворих ретельно вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювань, а також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. 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, молекулярно-генетичних 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 вивчила вплив поліморфізмів 1607insG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5 на перебіг гострого бронхіту у дітей. Це дозволило розширити наукові дані стосовно особливостей перебігу цього захворювання у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Окрім того, дисертанткою поглиблені наукові дані, стосовно патогенетичної ролі гіалуронової кислоти, гідроксипроліну, хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератин сульфату та гепарансульфату сироватки крові та їх впливу на характер запалення слизової оболонки бронхів. Також за результатами визначення генотипів вище вказаних одиночних поліморфізмів генів, з урахуванням даних анамнезу, рівня загального IgE сироватки крові та уронових кислот сечі, розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку візінг-синдрому у дітей з гострим бронхітом на тлі недиференційованої сполучнотканинної дисплазії.

Практичне значення отриманих результатів

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором розроблений та запропонований для використання «Опитувальник сімейного анамнезу пульмонологічного профілю для батьків дитини хворої на гострий бронхіт», що дасть змогу лікарям загальної практики - сімейної медицини та лікарям педіатрам у ході оцінки даних анамнезу виявити на початку захворювання вагомі фактори ризику розвитку синдрому візінгу у дітей раннього віку. Даний опитувальник побудований за блок-схемами, що дозволяє поетапно проводити діагностичний пошук важливих факторів ризику та, при необхідності, продовжити лабораторне обстеження дитини для визначення одиничних поліморфізмів. Запропонований дисертантом підхід дозволяє не лише прискорити постановку самого діагнозу, але також зменшити витрати на діагностику самого захворювання та можливих ускладнень.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету. Результати наукових досліджень впроваджені в практичну діяльність лікувальних закладів на галузевому та регіональному рівнях Харківської області, м. Полтави, Одеси та Дніпра.

Структура та зміст дисертації

Кандидатська дисертація Стрелкової Марини Ігорівни викладена українською мовою на 183 сторінках машинопису та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (55 кирилицею і 163 латиною). 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 особливості перебігу гострого бронхіту, ускладненого візінг-синдромом, зокрема на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Автором описані біохімічні аспекти функціонування міжклітинного матриксу, що виражаються кількісним специфічним співвідношенням біополімерів, які відповідають за збереження структури та функції сполучної тканини. Окремо дисертант вивчає генетичні

аспекти розвитку синдрому візінгу на тлі гострого бронхіту. Важливий акцент зроблений на вивченні ролі поліморфізму генів, відповідальних за розвиток бронхолегеневої патології у дітей. 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 «Дизайн, матеріали та методи дослідження» дає повне уявлення стосовно основних етапів дисертаційної роботи, структури та методології дослідження. Автором використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. У цьому розділі детально викладені принципи формування груп спостереження, критерії включення пацієнтів та проаналізовані клініко-анамнестичні методи дослідження із застосуванням запропонованого автором опитувальника. Варто відмітити, що для виявлення мутацій в клітинах організму дисертантом застосована низка молекулярно-генетичних способів дослідження. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів.

У **третьому розділі** «Клінічна характеристика обстежуваних дітей» висвітлені особливості перебігу гострого бронхіту у дітей з явищами візінгу та у пацієнтів групи порівняння, а також вивчені анамнестичні дані щодо наявності алергічних проявів та обтяженого генеалогічного анамнезу щодо алергічних чи хронічних бронхолегеневих захворювань. Автором виділено цілу низку факторів ризику розвитку ускладнень гострого бронхіту та встановлено, що у дітей основної групи достовірно частіше визначається підвищений рівень IgE сироватки крові. Завдяки проведеному аналізу здобувач обґрунтував гіпотезу реалізації IgE-опосередкованої алергії, як складової, що призводить до «певного формування» імунної системи і розвитку алергічних захворювань.

У **четвертому розділі** «Аналіз впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини на перебіг гострого бронхіту у дітей» автором наведені

клінічні особливості перебігу захворювання у даної категорії дітей. Для оцінки ступеню вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини дисертант використав рейтингову шкалу, де кожному з показників відповідає певна кількість балів, що дозволило розподілити обстежених на підгрупи та провести детальний аналіз клінічних проявів гострого бронхіту в залежності від наявності чи відсутності ознак сполучнотканинної дисплазії. Важливим акцентом даного розділу є вивчення рівнів біохімічних маркерів обміну сполучної тканини. Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей між групами обстежених дітей за рівнем глікозаміногліканів сироватки крові та уринових кислот сечі, було зазначено суттєве зниження показників обміну сполучної тканини у всіх пацієнтів, що знаходились під спостереженням.

У п'ятому розділі «Особливості впливу поліморфізмів G-1607GG гену MMP1, A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5 на перебіг бронхіту у дітей із сполучнотканинною дисплазією» автором детально проаналізований вплив поліморфізмів вище вказаних генів на ризик формування синдрому візінгу. Зокрема, доведений достовірний вплив поліморфізму MMP-12 -82 A>G на формування гіперреактивності бронхів у дітей з гострим бронхітом, який виникає у даної категорії дітей у 2 рази частіше. Унікальність отриманих даних обумовлена також незначною кількістю аналогічних публікацій в літературних джерелах. Вивчаючи поліморфізм гену ERHX1 Tyr113His здобувач довів протекторну дію поліморфізму 113 His/His щодо формування синдрому візінгу за рахунок здатності гальмувати механізми окисного стресу при гострих респіраторних захворюваннях у дітей. Важливі дані були також отримані у ході оцінки впливу поліморфізму A2254G гену AQP5 на формування синдрому візінгу, адже цей ген має вирішальне значення для секреції слизу дихальних шляхів. Отримані дані підтверджують протекторний вплив алелі G, адже носії генотипів A-аллелей мають у 2,5 рази більший ризик формування гіперреактивності бронхів ніж пацієнти з G/G генотипом.

Шостий розділ присвячений аналізу рівня цинку плазми крові та магнію сироватки крові у дітей на тлі гострого бронхіту. У ході дослідження, незважаючи на чималу роль даних мікроелементів, зокрема цинку, для реалізації запального процесу, дисертант не знайшов відхилень від нормативних вікових показників у дітей груп спостереження.

У сьомому розділі «Прогностичні критерії перебігу гострого бронхіту в залежності від клініко-анамнестичних даних, фенотипу недиференційованої дисплазії сполучної тканини та генетичних поліморфізмів A-82G гену MMP12, Tyr113His гену ERHX1, A2254G гену AQP5» автор підводить підсумки результатів, отриманих у ході однофакторних аналізів, описаних у попередніх розділах та обґрунтовує необхідність подальшого багатфакторного аналізу. З метою узагальнення усіх вивчених предикторів щодо розвитку синдрому візінгу була створена математична модель множинного логістичного регресійного пошуку. Для багатфакторного аналізу дисертантом були відібрані тільки ті фактори, які суттєво збільшують шанси дитини мати синдром візінгу при захворюванні на гострий бронхіт. Покрокова прогностична модель включає 31 змінну 87 дітей віком до 5 років, які мали різний перебіг гострого бронхіту. Резюмуючи проведену роботу автор підкреслює, що окремо кожний фактор не може остаточно впливати на розвиток синдрому візінгу, а лише їх комбінація з обов'язковим генетичним дослідженням мутацій може сформувати систему прогнозування.

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

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» автором проведений глибокий аналіз 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 5 практичних 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 викладені у 16 наукових працях, з яких 3 статі опубліковані у наукових фахових виданнях України, що включені до наукометричних баз, 1 стаття – у закордонному виданні, а також 10 тез доповідей науково-практичних конференцій і симпозіумів.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

Дисертаційна робота Стрелкової М.І. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

- ряд орфографічних помилок;
- в одному з розділів власних досліджень було б доцільно описати клінічний випадок і продемонструвати прикладне застосування запропонованої моделі прогнозування розвитку візину у дітей з гострим бронхітом.

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

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Запропонована Вами експертна система оцінки ризику розвитку синдрому візину при гострому бронхіті у дітей до п'яти років налічує цілу низку критеріїв. Чи аналізували Ви роль частоти епізодів вірусних інфекцій як одного з важливих предикторів, що запускає гіперреактивність бронхів у дітей?
2. У своїй роботі, поряд з іншими показниками метаболізму колагену, Ви визначали вміст уронових кислот в сечі, який увійшов у «Блок-схему для

виявлення значущих факторів ризику розвитку візину» як один з критеріїв оцінки, проте у ході дослідження Ви підкреслюєте, що метаболіти сполучної тканини сечі не мали суттєвого впливу на прогнозування розвитку синдрому візину у дітей до 5 років на тлі гострого бронхіту. Обґрунтуйте протиріччя.

Відповідність дисертації спеціальності і профілю спецради. Дисертація Стрелкової М. І. «Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів» відповідає спеціальності 228 «Педіатрія» і профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.013 ХНМУ, що утворена наказом МОН України № 1502 від 04.12.2020 року.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Стрелкової М. І. «Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання педіатрії щодо підвищення якості діагностики і прогнозування формування хронічних варіантів захворювань бронхолегеневого апарату та ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей віком 1-5 років, що має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» і спеціальності 228 «Педіатрія». Основні наукові результати роботи висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Стрелкової М. І. «Прогнозування перебігу гострого бронхіту у дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини з урахуванням генетичних факторів» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року.

Стрелкова М. І. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії №2

Української медичної стоматологічної
академії, д.мед.н., професор



Т.О. Крючко

