

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету КРЮЧКО Тетяни Олександрівни на дисертацію ПАСІК Валентини Юріївни на тему «Особливості ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.055, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 59 від 17 червня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 9 від 16 червня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Ступінь актуальності обраної теми.

Пневмонія – одне з найпоширеніших захворювань дитячого віку. Проблема залишається актуальною, не дивлячись на прогрес у розвитку дитячої пульмонології. Вивчення даної патології пов'язане зі збільшенням кількості бронхо-легеневих захворювань майже в 10-15 разів, поширеність яких становить у різних регіонах світу від 12:1000 до 57:1000 дитячого населення. За даними ВООЗ, летальність дітей першого року життя, обумовлена пневмонією, складає до 25,0%, в новонароджених – близько 20,0%. Причинами летальних наслідків у дітей раннього віку є, по-перше, запізнена діагностика пневмонії, по-друге, недооцінка ряду додаткових клінічних симптомів. Особливостями патогенезу позалікарняної пневмонії у дітей є розвиток інфекційно-запального процесу, що супроводжується підвищенням прозапальних цитокінів і протеїнів гострої фази запалення, особливо вивільненням ІЛ-1 і ІЛ-6.

З підвищенням ступеню тяжкості перебігу захворювання запальний процес виходить за межі ураження легень і вражає майже всі системи організму, в тому числі і гепатобіліарну. У зв'язку з цим важливим є рання і точна діагностика пневмонії та її ускладнень в інших органах. Найбільшу увагу привертають метаболічні та імунологічні порушення в організмі дітей, хворих на

позагоспітальну пневмонію, та пов'язані з цим ураження печінки та біліарного тракту. Пошук нових маркерів ураження гепатобіліарної системи, їх визначення та на основі цього прогнозування перебігу інфекційно-токсичного процесу є важливим, враховуючи метаболічні зміни, що відбуваються в печінці у дітей, хворих на пневмонію.

Тому, дисертаційна робота Пасік Валентини Юріївни, присвячена визначенню особливостей ураження гепатобіліарної системи при позагоспітальній пневмонії у дітей раннього віку, на підставі оцінки нових наукових даних про патогенетичну роль клініко-лабораторних маркерів інфекційно-запального процесу, секреторного інгібітору протеази лейкоцитів (SLPI) є своєчасною та актуальною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Пасік Валентини Юріївни виконана на високому науковому рівні. Дисертантом було здійснено огляд наявних літературних джерел в Україні та в міжнародних наукових виданнях, проведено велику кількість клінічних спостережень. Результати досліджень були належним чином порівняні з існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Всі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами. Результати дисертаційного дослідження Пасік Валентини Юріївни опубліковано у 17 наукових роботах, серед яких 7 статей з яких 5 - відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44; 1 стаття у виданні, проіндексованому у базі Scopus; 4 статті у наукових фахових журналах, що входять до переліку ВАК України; 10 публікацій у матеріалах науково - практичних конференцій.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше встановлено, що секреторний інгібітор протеази лейкоцитів (SLPI) у дітей раннього віку є

предиктором формування патології гепатобіліарної системи за умов розвитку інфекційно-запального процесу в легенях і це пов'язано з тяжкістю захворювання. Показано, що по мірі підвищення тяжкості пневмонії у крові дітей підвищується рівень печінкових ензимів. Гіперферментемія тісно корелює з активністю інфекційно-запального процесу, на що вказує позитивний кореляційний зв'язок між рівнями інтерлейкінів, С-реактивного білку та показниками цитолізу і холестазу. Доповнено наукові дані щодо ролі інтерлейкінів у виникненні уражень гепатобіліарної системи, які посилюються в динаміці розвитку тяжкості позагоспітальної пневмонії, що дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання. Встановлено кореляційні взаємозв'язки між показниками активності інфекційно-запального процесу та показниками синдрому цитолізу і холестазу в дітей, хворих на пневмонію. Усі отримані результати дослідження були детально та цілісно описані в опублікованих наукових статтях та тезах.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації Пасік В.Ю. науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 338 дітей віком від 1 місяця до 3-ох років, які склали основну групу спостереження. У всіх хворих вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювання, також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. Дисертаційне дослідження виконане з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики. Застосування інформативних клінічних, біохімічних, імуноферментних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених дисертантом даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота, присвячена визначенню клініко-лабораторних змін при ураженні гепатобіліарної системи у дітей раннього віку з пневмонією, виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень.

Методи, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність врахування лабораторних маркерів ураження гепатобіліарної системи при пневмонії у дітей.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для діагностики супутнього ураження гепатобіліарної системи при позалікарняній пневмонії, оскільки спрямовано на розробку доступних методів діагностики порушення функцій печінки та біліарного тракту. Важливе практичне значення результатів дослідження мають встановлені особливості розвитку ускладнень позалікарняної пневмонії та визначення критеріїв ризику виникнення ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку. Також було обґрунтовано доцільність використання маркерів інфекційно-запального процесу для виявлення ураження гепатобіліарної системи.

Дисертаційна робота є фрагментом наукового дослідження кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Удосконалення діагностики, лікування та

визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» (державна реєстрація № 0119U000327).

Отримані дисертантом результати дослідження суттєво доповнюють існуючі знання та надають нових важливих відомостей стосовно поширеності ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація викладена українською мовою на 208 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Список використаних джерел наукової літератури містить 246 найменувань на 24 сторінках.

У вступі дисертації автор доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Огляд літератури побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації (246 джерел) і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре володіння методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена вивченню особливостей перебігу інфекційно-запальних процесів при пневмонії у дітей та розглянуті сучасні дані щодо ураження гепатобіліарної системи при цьому захворюванні.

В розділі «Дизайн, матеріали та методи дослідження» детально наведені характеристики обстежених хворих з пневмонією, застосованих методів дослідження, а також подані критерії включення та виключення дослідження. Автор описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував методи обстеження.

Розділ «Характер ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, взаємозв'язок із активністю інфекційно-запального процесу» автор провів аналіз отриманих результатів визначення показників синдромів цитолізу, холестазу, печінково-клітинної недостатності та провів аналіз взаємозв'язків із маркерами активності інфекційно-запального

процесу, детально описав порушення функції біліарного тракту та зв'язок із маркерами активності інфекційно-запального процесу.

В розділі «Вміст секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) у сироватці крові дітей, хворих на пневмонію, наявність взаємозв'язку з маркерами активності запального процесу» автор детально описує особливості секреторного інгібітора протеази лейкоцитів та його зв'язок з маркерами інфекційно-запального процесу. Цей розділ є головною частиною роботи та містить результати ретельного аналізу взаємозв'язку секреторного інгібітора протеази лейкоцитів та інфекційно-запальним процесом. Дисертантом встановлено, що є зв'язок проаналізованих речовин із тяжкістю перебігу захворювання та показано закономірності запального процесу залежно від ураження гепатобіліарної системи.

Розділ «Шанси та ризики виникнення ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на пневмонію» дисертантом проведена оцінка шансів та ризиків виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної системи при позагоспітальній пневмонії в залежності від рівня SLPI.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» В.Ю. Пасік проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у шести висновках. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість обраної теми.

Дисертація добре ілюстрована: містить 60 таблиць, 16 рисунків.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукових досліджень впроваджені у практику роботи КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня», КНП «Ужгородська міська

дитяча клінічна лікарня Ужгородської міської ради», ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні зауваження:

- в першому розділі, який відображає огляд літератури Ви детально описуєте сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики та лікування пневмонії, а також приділяєте увагу питанням патогенетичного взаємозв'язку між інфекційно-запальним процесом у легенях та ураженням гепатобіліарної системи у дітей. Проте в даному розділі практично не описано жодних даних щодо ролі саме секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI), який ви позиціонуєте в якості одного з прогностичних маркерів тяжкості інфекційно-запального процесу при позагоспітальній пневмонії у дітей. Немає інформації чи проводилися раніше подібні дослідження в Україні та за її межами та які результати було отримано;
- для кращої наочності отриманих результатів бажано було б доповнити дисертаційну роботу клінічними кейсами обстежених пацієнтів.

Варто зазначити, що вказані зауваження не є принциповими, вони не впливають на цінність роботи та не зменшують наукове та практичне значення отриманих результатів.

В порядку дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Чому в якості одного з прогностичних маркерів тяжкості перебігу інфекційно-запального процесу при позагоспітальній пневмонії та його впливу на гепатобіліарну систему у дітей Вами було обрано саме секреторний інгібітор протеази лейкоцитів (SLPI)? Чи проводилися раніше подібні дослідження в Україні та за її межами і які було отримано результати?
2. Як з Вашої точки зору можна обґрунтувати більш високі показники секреторного інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) у дітей хворих на позагоспітальну пневмонію першого року життя порівняно з показниками дітей віком 13-36 місяців?

3. Чим на Вашу думку можна пояснити той факт, що підвищення рівня інгібітора протеази лейкоцитів (SLPI) відбувається меншою мірою саме у пацієнтів з ураженням гепатобіліарної системи ніж у пацієнтів без ураження печінки? Яке це має прогностичне значення для організму дитини?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами аналізу матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не виявлено порушення автором правил академічної доброчесності. Дисертаційна робота Пасік Валентини Юріївни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Пасік Валентини Юріївни «Особливості ураження гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Дудник Вероніки Михайлівни, є самостійною завершеною науковою працею, що містить нові науково – обґрунтовані результати щодо визначення особливостей порушення гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, хворих на позагоспітальну пневмонію, на підставі оцінки нових наукових даних про патогенетичну роль клініко-лабораторних маркерів інфекційно-запального процесу, секреторного інгібітору протеїнази лейкоцитів (SLPI). За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційна робота відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» від 12 січня 2017 року № 40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про

присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри педіатрії №2

Полтавського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

Тетяна КРЮЧКО