ВІДГУК ОПОНЕНТА

д.мед.н., професора Колоскової О.К. на дисертаційну роботу Малахової В.М. «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень», що подана на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми.

Бронхіальна астма є одним із найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань дітей (*Chabra and Gupta, 2019*) з глобальним розповсюдженням більше 300 мільйонів осіб у світі, тому є надважливою соціальною проблемою. За даними Глобальної ініціативи з лікування і профілактики астми (GINA) вона впливає на 1-18% населення земної кулі, призводячи до зниження якості життя та може бути причиною інвалідності. Так, у структурі загальної інвалідності серед дітей віком 10-14 років дана нозологія посідає 4 місце, а смертність внаслідок тяжкого перебігу захворювання досягає 0,7% на 100 000 населення. І всупереч тому, що рівень смертності від астми значно знизився упродовж останніх десятиліть, вона, як і раніше, залишаєтьс однією з основних провідних причин появи інвалідності і тягара хвороб (GINA-2018).

Зазвичай початок захворювання припадає на дитячий вік, оскільки майже у половини дітей хвороба дебютує у дошкільному віці. Приблизно 30% малюків першого року життя мають хоча б один епізод бронхообструкції та у 20% дітей симптоми зберігаються у подальшому. Водночас, діагностика і диференційна діагностика захворювань у дітей, які мають прояви повторних епізодів бронхообструктивного синдрому, має певні труднощі. За рекомендаціями GINA встановлення діагнозу бронхіальної астми у дітей дошкільного віку повинно ґрунтуватися на оцінюванні клінічних симптомів і наявності несприятливих чинників щодо розвитку захворювання для визначення надалі терапевтичної тактики.

Сьогодні астму розглядають як гетерогенне захворювання з фено- і

ендотиповою неоднорідністю, в основі якого лежить хронічне запалення дихальних шляхів.

Дисертаційна робота Малахової Валерії Михайлівни «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень» присвячена актуальній проблемі педіатрії – удосконаленню ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей шляхом вивчення стану компонентів аерогематичного бар'єру легень, з урахуванням рівнів протизапальних інтерлейкінів, загальних фосфоліпідів у конденсаті легеневого експірату, фактору Віллебранда у плазмі та гама-інтерферону в сироватці крові. Отже, з урахуванням наведеного вище, тема дисертаційної роботи Малахової Валерії Михайлівни є актуальною, перспективною і викликає не тільки науковий, але й практичний інтерес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалась у рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури, проведено обстеження й формування груп дітей із повторними епізодами БОС, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією за фахом «Педіатрія» АМН та МОЗ України (протокол № 1 від 26.01.2017 р.) та на засіданні Вченої ради ХНМУ (протокол №2 від 23.02.2017 р.).

Наукова новизна отриманих результатів.

Здобувачем вдосконалена концепція патогенетичної ролі змін аерогематичного бар'єру у дітей із рецидивами бронхообструктивного синдрому шляхом виявлення маркерів пошкодження епітеліального компоненту, що підтверджується підвищенням показників загальних фосфоліпідів, інтерлейкіну-4 і інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що

видихається, та ендотеліального компоненту, на що вказує підвищення рівнів фактору Віллебранда у плазмі крові.

Здобувачем доповнено наукові дані щодо взаємозв'язків між ступенем пошкодження епітеліального й ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень та накопиченням протизапальних цитокінів у вогнищі хронічного запалення. З'ясовано обернену залежність між концентрацією протизапальних інтерлейкінів та зниженням рівня γ-інтерферону у сироватці крові і встановлено, залежність таких змін від загострення хронічного алергійного запалення бронхів та при досягненні клінічного покращення.

Дисертантом уперше досліджено взаємозв'язки між зростанням концентрацій фактору Віллебранда у плазмі крові із підвищенням рівнів інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-13 у конденсаті повітря, що видихається.

Обґрунтовано негативний вплив таких чинників, як перебіг вагітності на тлі супутньої бронхолегеневої патології матері у першому та другому триместрах вагітності, часті гострі респіраторні захворювання на першому році життя (5 та більше разів на рік), прийом 2-х та більше курсів антибіотикотерапії у віці до 1 року, дебют БОС на першому році життя, обтяжений сімейний алергічний анамнез, наявність супутньої алергічної патології та дебют атопічного дерматиту на першому році життя, які підвищують ризик формування БА у дітей із повторними епізодами БОС.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційна робота Малахової В.М. має практичне значення, адже автором запропоновано і впроваджено в практику діяльності педіатричних та пульмонологічних відділень обґрунтований комплекс ранньої діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку.

На основі отриманих даних здобувачем доведено наявність змін стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. На підставі проведених досліджень вперше впроваджено спосіб прогнозування формування бронхіальної астми у дітей шляхом визначення рівнів загальних фосфоліпідів у

конденсаті повітря, що видихається. Загалом наукова новизна отриманих результатів підтверджена 1 державним патентом України на винахід та 3 державними патентами на корисну модель.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику низки закладів практичної ланки охорони здоров'я, а саме в: КНП «ТОДКЛ» ТОР 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.), КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» ХМР (акти впровадження від 12.09.2019 та 10.11.2020).

Матеріали та результати наукової роботи Малахової В.М. використовуються під час навчального процесу на кафедрі педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке було виконано під керівництвом д. мед. н., професора Макєєвої Н.І. на базі Харківського національного медичного університету. Здобувач самостійно розробив карти дослідження, сформував групи обстежених, виконав клінічне обстеження, проаналізував отримані результати лабораторних, біохімічних досліджень. Особисто виконано статистичне опрацювання даних, проаналізовано матеріал, здійснено аналіз та узагальнення результатів досліджень.

Автором спільно з керівником сформульовано основні наукові положення, обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, які були винесені до захисту.

Самостійно підготовлено та оприлюднено результати наукового дослідження на наукових форумах, в тому числі, й поза межами України, надруковано наукові статті та тези. Дисертантом підготовлено пакет документів для отримання 1 патенту на винахід та 3 патентів на корисну модель за матеріалами дисертаційної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і

рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що сформульовані в дисертації, базуються на достатньому обсягу клінічного матеріалу. У дослідження увійшли 305 дітей із повторними епізодами БОС. Використовуючи сучасні методи статистичного аналізу і ретельно відібраний практичний матеріал, отримано високий ступінь достовірності результатів. Висновки і практичні рекомендації науково обґрунтовані і випливають з власних досліджень.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Роботу виконано на високому методичному і професійному рівні, викладено державною мовою на 172 сторінках (120 з яких основний текст), ілюстровано 23 таблицями і 23 рисунками. Дисертація побудована за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів: містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали і методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації і додатки. Бібліографічний список налічує 166 використаних джерел літератури: кирилицею – 52, латиницею – 144.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті, у тому числі, дві статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 9 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів. Автором отримано 1 деклараційний патент на винахід і 3 деклараційних патентів на корисну модель. Матеріали дисертації Малахової В.М. доповідались на наукових форумах, науково-практичних конференціях за фахом, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.

Характеристика роботи по розділах:

У **вступі** чітко обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну і практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача. Тема роботи, її мета та завдання

відповідають спеціальності 228 «Педіатрія», назва дисертації відповідає її змісту, а мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані.

У першому розділі (огляд літератури) на 11 аркушах наведене повне уявлення про стан вивчення обраної проблеми, сучасні можливості щодо ранньої діагностики бронхіальної астми у дитячому віці. Проаналізовано літературні джерела впродовж значного періоду часу, що є цінним з точки зору поглядів на етіологію та патогенез бронхіальної астми, розкрито поняття аерогематичного бар'єру легень і функції ендотеліальної дисфункції при захворюваннях органів дихання. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання здобувачем нагальних питань обраної тематики. Розділ поділяється на 4 підрозділи за окремими напрямами, завершується висновком, проте не має власної назви.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» викладений компактно на 12 аркушах, структурований у 4 підрозділи, дає повне уявлення про основні етапи роботи та структуру дослідження. У ньому наведено загально-клінічну характеристику хворих із повторними епізодами БОС і розподіл їх на групи. Обґрунтовано вибір використаних методів дослідження з їх належним описом. Загалом застосовані методи адекватні для вирішення поставленої мети і завдань роботи із забезпеченням вимог біоетики та використання сучасних методів дослідження. Всі методи логічно пов'язані та взаємодоповнюють один одного. Обсяг спостережень достатній. Достатньо уваги надано статистичним методам обробки даних.

Розділ 3 «Клінічна характеристика хворих із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому» (32 сторінки, ілюстрований 14 таблицями, 11 малюнками), присвячений вивченню особливостей персистування бронхообструктивного синдрому у дітей, а також комплексному визначенню ролі різних показників (клініко-анамнестичних, імунологічних, біохімічних) у групах порівняння на різних етапах дослідження. Розділ є доволі розлогим, дещо перевантаженим інформацією, особливо статистичними прийомами обробки інформації, а також загально-клінічною характеристикою груп

обстежених хворих на різних етапах дослідження, що, на мій погляд, варто перенести до розділу 2. Цінним у роботі є нові дані щодо анамнестичних чинників, які впливають на формування бронхіальної астми у подальшому, наприклад, у 57,6% випадків – по 1-2 курси антибактеріальної терапії.

Але розділ завершується узагальнюючим висновком, в якому не знайшлося місця параклінічними результатам. Замість слів «брат, сестра» краще використовувати термін «сібси»; замість дієслова «зустрічається» – «трапляється, реєструється, має місце, виявляється».

У розділі 4 (18 аркушів, 4 таблиці, 6 рисунків) висвітлюється «Стан аерогематичного бар'єру легень у дітей із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на другому етапі дослідження». У даному розділі наведено нові дані щодо стану окремих компонентів аерогематичного бар'єру легень як у перші дні обструкції, так і за динамічного спостереження пацієнтів з використанням маркерів пошкодження епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень і неінвазивних біомаркерів активності місцевого запального процесу у КЛЕ пацієнтів груп порівняння, а також їх кореляційні взаємозв'язки. Так, під час загострення та у період купірування БОС у хворих на астму дітей у конденсаті легеневого експірату виявлено ознаки посиленого пероксидного окиснення ліпідів у вигляді збільшення концентрації загальних фосфоліпідів, а також підвищення вмісту протизапальних ІЛ-4 ,-13, а у плазмі крові – зростання концентрації фактору Вілебрандта та у сироватці – гама-інтерферону. Збереження у динаміці купірування БОС високого вмісту у біосередовищах дітей маркерів оксидативного стресу та напруження протизапальних механізмів видається доволі цікавим з точки зору корекції тривалості призначення протизапалної терапії при загостреннях БОС. Думаю, такий аналіз за тривалістю і складом швидкодопоміжного лікування можна вважати перспективою подальших наукових досліджень автора.

У роботі використані різні прийоми статистичної обробки матеріалу з метою отримання надійних і достовірних результатів. відчувається дуже добре

володіння статистичним методом оцінки фактичних даних, але не варто повторювати табличний матеріал у графіках.

Розділ 5 «Діагностично-прогностичні показники стану аерогематичного бар'єру легень у дітей із бронхіальною астмою» (викладений на 20 сторінках, ілюстрований 6 таблицями, 7 рисунками) базується на результатах третього етапу досліджень автора, які присвячені оцінці стану епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень та ролі гама-інтерферону у формування астми у дітей. Розділ містить статистичний аналіз результатів використаних на попередніх етапах діагностичних досліджень для виявлення астми від рецидивного БОС. Роказано, що у пацієнтів із повторними епізодами бронхообструктивного синдрому формується хронічне алергічне запалення в дихальних шляхах, що підтверджується маркерами пошкодження компонентів аерогематичного бар'єру легень, зокрема зростання вмісту у КЛЕ загальних фосфоліпідів, та протизапальних інтерлейкнів, у плазмі крові – фактору Вілебрандта, у сироватці – зниження концентрації гама-інтерферону, а також визначеі кореляційні взаємозв'язки між ними. У розділі наведені показники діагностичної цінності окремих тестів, зокрема, й неінвазивних, а також результати визначення площі під ROC-кривою, що можна застосовувати для прогнозування формування бронхіальної астми у дітей молодшого віку з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому.

Наштовхує на роздуми матеріал підрозділу 5.3, який свідчить про 100% чутливість і специфічність окремих маркерів, що відповідає вимогам до «золотого стандарту» діагностики.

У **розділі** «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор підбиває підсумок представлених у роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення. В обговоренні результатів автор обґрунтовано, аналізуючи одержані дані, підсумовує доцільність використання досліджених маркерів при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому у дітей. Робота виконана на великому клінічному матеріалі, що цілком достатньо для визнання вірогідності

отриманих результатів.

Висновки викладені чітко та послідовно і логічно витікають із отриманих результатів досліджень і доводять завершення задач та досягнення наукової мети дослідження, **практичні рекомендації** випливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Дисертація написана літературною українською мовою, оформлена згідно чинних вимог ДАК України.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

При знайомстві з матеріалами дисертаційної роботи виник ряд зауважень. Хотілось би зазначити, що вони не є принциповими і мають тільки рекомендуючий характер. У дисертації є стилістичні неточності, орфографічні помилки, не зовсім вдалі вислови («діти, що сформували БА», «діти із БА», «проведений аналіз з'ясував», «нозологічна структура пацієнтів» та інш.), чого автору слід уникати в подальшому.

Разом із тим, вищевказане жодним чином не впливає на загальне позитивне враження від дисертації, наукове, теоретичне і практичне значення якої цілком очевидне.

У плані наукової дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Зазвичай більше 3-х епізодів БОС у дітей із атопією розцінюється як БА. Згідно отриманих Вами даних, за наявності більше п'яти епізодів обструкції бронхів виявлені зміни біомаркерів свідчать про астму. Ще додамо епізоди, які перебігали субклінічно і не верифіковані лікарем. Чи можна рекомендувати встановлення діагноу лише за наявності 5 епізодів БОС в анамнезі?

2. Поясніть Вашу трактовку оберненої кореляції між вмістом у КЛЕ ІЛ-4 , ІЛ-13 із сироватковою концентрацією гама-інтерферону як ознаки алергічного запалення.

3. Чи доступний комплекс рекомендованих Вами неінвазивних показників на первинній ланці медичної допомоги дітям?

Рекомендації до використання результатів дослідження.

Отримані в дисертації результати стали основою для наукових положень,

висновків, практичних рекомендацій, що представляють науково-практичний інтерес для лікарів практичної ланки охорони здоров'я: пульмонологів, алергологів, сімейних лікарів, педіатрів. Результати та матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в навчальному процесі кафедр педіатрії, сімейної медицини.

Значущість отриманих результатів для науки та практики і можливості їх використання.

Представлена дисертаційна робота має як теоретичне, так і наукове та прикладне значення, що дозволяє рекомендувати отримані результати для використання не тільки в роботі закладів практичної охорони здоров'я, але й в навчальному процесі на кафедрах педіатрії вищих медичних начальних закладів МОЗ України.

Висновок.

Дисертаційна робота Малахової Валерії Михайлівни «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень», яка виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професорки Макєєвої Наталії Іванівни, є самостійним завершеним дослідженням, виконаним на високому науково-методологічному рівні, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: удосконалення ранньої діагностики прогнозування формування бронхіальної астми у дітей. Наукові положення, висновки та рекомендації обґрунтовані на підставі проведеного детального аналізу, статистичного опрацювання із встановленням достовірних відмінностей.

За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обгрунтуваням основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6

березня 2019 року року (зі змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів № 979 від 21 жовтня 2020 року), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:
завідувачка кафедри педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор Колоскова О.К.

Підпис Колоскової
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету