

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук Литвинець Людмили Ярославівни на дисертаційну роботу Малахової Валерії Михайлівни «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень», подану на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

**Актуальність обраної теми дисертації.** Бронхіальна астма залишається одним з найпоширеніших хронічних захворювань трахеобронхіального дерева, яка у 80 % випадків дебютує саме у дитинстві, і стає, на жаль, проблемою всього життя людини. Останнім часом спостерігається невпинне зростання її поширеності і помолодшання, високий рівень пізнього виявлення і пов'язане з цим прогресування хвороби та інвалідизація дітей, що є світовим трендом. Загальновідомо, що головним чинником алергічного «маршу» є генетично детермінована спадковість з клінічною реалізацією у перші місяці і роки життя дитини. Тому одним з питань, що привертають увагу науковців і клініцистів різних спеціальностей, є пошук суттєвих причин небезпечного росту її частоти, а також методів впливу на поширеність алергічного процесу за рахунок визначення інформативних патогенетичних критеріїв ранньої діагностики і розробки індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів. Актуальність питань, пов'язаних з бронхіальною астмою у дітей, зумовлена проблемами ранньої діагностики, лікування та профілактики захворювання. Це пов'язано не лише з значною поширеністю, рецидивним та прогресивним перебігом, але й з толерантністю до загальноприйнятих методів терапії, погіршенням якості життя пацієнтів з формуванням в подальшому такої соціально значимої патології у дорослих, як хронічні обструктивні бронхо-легеневі захворювання, невпинним зростанням їх поширеності та часто тяжким перебігом і поганим контролем. Наявність алергічної коморбідної патології разом з астмою ускладнює перебіг захворювання, викликає необхідність призначення додаткового лікування та знижує його ефективність. Незважаючи на численні дослідження, присвячені цій проблемі, залишаються

й досі нез'ясованими питання діагностики БА у дітей та визначення прогнозу тяжкого перебігу та оптимізації терапії і профілактики цієї хронічної недуги, що визначає пріоритетність даного наукового напрямку досліджень як з точки зору теоретичних знань, так і з позицій практичної цінності результатів наукових досліджень. Саме цим аспектам проблем бронхіальної астми і присвячена дисертаційна робота Малахової В.М. З цих позицій дисертаційна робота є, безперечно, актуальною, а вибір теми дослідження є цілком логічним і повністю обґрунтованим.

*Метою роботи* дисертантка обрала удосконалення ранньої діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на підставі дослідження стану аерогематичного бар'єру легень шляхом виявлення чинників ризику розвитку БА, визначення рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря як маркера пошкодження аерогематичного бар'єру легень, дослідження рівнів проалергічних інтерлейкінів у конденсаті видихуваного повітря, оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції аерогематичного бар'єру за визначенням концентрації фосфоліпідів у плазмі крові та розробка на цій основі діагностично-прогностичних критеріїв формування бронхіальної астми у дітей.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація В.М. Малахової є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393).

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає у доповненні наукових даних про стан аерогематичного бар'єру легень у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому шляхом виявлення пошкодження епітеліального компоненту, що підтверджується підвищенням показників рівня загальних фосфоліпідів, інтерлейкінів 4 та 13 у конденсаті видихуваного повітря та ендотеліального компоненту, на що вказує підвищення рівня фосфоліпідів у плазмі крові.

Набули подальшого розвитку дані щодо взаємозв'язків між пошкодженням епітеліального та ендотеліального компонентів аерогематичного бар'єру легень та накопиченням протизапальних цитокінів у вогнищі хронічного запалення, що підтверджено одночасним зростанням інтерлейкінів 4, 13 та загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря, а також зростанням інтерлейкінів 4, 13 та загальних фосфоліпідів у плазмі крові.

Розширено наукові знання щодо імунної відповіді на патологічний процес при бронхіальній астмі у дітей. Доведено, що при хронічному алергічному запальному процесі зниження рівня гама інтерферону у сироватці крові відбувається паралельно зі зростанням рівнів інтерлейкінів 4 та 13.

Визначено додаткові діагностично-прогностичні маркери формування бронхіальної астми у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому з високим рівнем чутливості та специфічності.

**Практичне значення отриманих результатів роботи.** З метою прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому рекомендовано до застосування у дитячій практиці на основі проведення анкетування батьків виявляти основні критерії ризику щодо її розвитку з врахуванням перебігу вагітності на тлі супутньої патології матері з боку бронхо-легеневої системи протягом першого та другого триместру вагітності, спадкової схильності, порушень вигодовування, соціального статусу сім'ї, пасивного куріння, нераціонального лікування антибактеріальними препаратами в анамнезі тощо, наявності супутньої патології та дебюту atopічного дерматиту на першому році життя, які підвищують ризик формування бронхіальної астми у таких дітей.

Запропоновано і впроваджено у практику використання показників підвищених рівнів загальних фосфоліпідів у конденсаті видихуваного повітря  $>96,18$  ммоль/л, підвищених рівнів інтерлейкіну 4 у конденсаті видихуваного повітря  $>18,45$  пг/мл, та концентрацій інтерлейкіну 13  $>20,17$

пг/мл при розгорнутій клінічній картині бронхообструкції, в якості маркерів формування бронхіальної астми у дітей. Як додатковий критерій діагностики ендотеліальної дисфункції і формування бронхіальної астми пропонується використання рівнів фосфоліпідів у плазмі крові у період розгорнутих клінічних проявів та в динаміці захворювання.

Результати дисертації широко впроваджено в роботу обласної дитячої лікарні м. Тернопіль – КНП “ТОДКЛ” ТОР, ДЗ “Український медичний центр реабілітації матері та дитини МОЗ України” м. Одеси, КНП “Міська дитяча лікарня №2” м. Одеси, КНП «Міська клінічна дитяча лікарня № 16» ХМР м. Харків.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність** визначається великим обсягом спостережень (проаналізовано шляхом анкетування 305 дітей групи ризику щодо розвитку бронхіальної астми - з повторними епізодами бронхообструкції та ретельно обстежено), логічним методичним підходом, використанням сучасних адекватних, стандартизованих та інформативних методів дослідження (комплексу біохімічних методів, імуноферментного аналізу), ретельною статистичною обробкою отриманих даних з обґрунтуванням використання різних варіантів статистичного аналізу і сумлінно проведеною оцінкою результатів дослідження, що, безперечно, викликає довіру, а відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяють вважати подані на захист основні положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

**Публікації та обсяг роботи.** Матеріали дисертації повністю викладені у 18 наукових працях, з них 4 статті: 2 - у провідних фахових журналах наукових видань України (2 – у наукових виданнях, що рекомендовані ДАК України, 2 – в англійських періодичних іноземних виданнях, що індексуються у базі Scopus), 14 тез у матеріалах конференцій, конгресів та

5  
наукових форумів. Отримано 1 деклараційний патент України на винахід, 3 деклараційних патенти України на корисну модель та 1 авторське свідоцтво.

Дисертація викладена на 172 сторінках машинопису (основний текст – 120), ілюстрована 23 таблицями і 23 рисунками. Список використаної літератури налічує 166 джерела, з яких кирилицею – 52, латиницею – 114 (22 стор.).

**Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації** загалом позитивна. Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів, містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ про об'єкт і методи дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналіз результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації.

#### **Характеристика роботи за розділами:**

У анотації та вступі чітко обґрунтована актуальність обраної теми дисертації, визначені мета, задачі, наукова новизна і практична значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача.

**Розділ 1** «Огляд літератури» (9,1% основного тексту) складається з чотирьох підрозділів, дає повне уявлення про сучасний стан вивчення проблеми бронхіальної астми у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань. Використано літературні джерела переважно останніх 5 років. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання здобувачем нагальних питань обраної проблеми.

**Розділ 2** «Об'єкт і методи дослідження» (12 стор.) викладений компактно, дає повне уявлення про основні етапи роботи та структуру дослідження, наведено клінічну характеристику хворих і розподіл їх на групи. Обґрунтовано вибір використаних методів дослідження з їх належним описом. Достатньо уваги надано статистичним методам обробки даних. Загалом застосовані методи адекватні для вирішення поставленої мети і завдань роботи. Обсяг спостережень достатній.

**Розділ 3** «Клінічна характеристика хворих з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому» (32 стор.), присвячений особливостям дебюту та клінічного перебігу астми, оцінці імунного і метаболічного статусу та вивченню різних несприятливих анамнестичних чинників у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому. Цінним є те, що аналіз анамнестичних даних виявив вплив несприятливих факторів, що в більшій мірі припадав на антенатальний період та перший рік життя пацієнтів.

**У розділі 4** «Стан аерогематичного бар'єру легень у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому на другому етапі дослідження», який складається з трьох підрозділів (18 стор.) наведено нові дані щодо оцінювання функціонального стану епітеліального компоненту аерогематичного бар'єру легень у дітей з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому шляхом визначення концентрації загальних фосфоліпідів, інтерлейкінів 4 та 13 у конденсаті видихуваного повітря у перші дні та в динаміці при зникненні клінічних проявів на фоні проведеного лікування. Так, рівні загальних фосфоліпідів підвищувались у всіх обстежених пацієнтів в період клінічних проявів, відображаючи наявність пошкодження мембрани клітин у зв'язку з запаленням. Найвищі показники були у дітей з великою кількістю епізодів бронхообструкції. Рівні протизапальних цитокінів підвищувались у конденсаті видихуваного повітря в період загострення, що розцінюється як прояв запалення у вогнищі патологічного процесу.

**Розділ 5** «Діагностично-прогностичні показники стану аерогематичного бар'єру легень у дітей із бронхіальною астмою» складається з трьох підрозділів (20 стор.). Містить статистичний аналіз показників аерогематичного бар'єру легень пацієнтів з повторними епізодами бронхообструктивного синдрому з врахуванням виявлених дітей, що в подальшому сформували бронхіальну астму та визначив, що рівні маркерів пошкодження епітеліального компоненту були вірогідно вищими у пацієнтів 1 групи. Наявність ендотеліальної дисфункції, виявлена шляхом визначення

високих концентрацій фактора Вілебранда у плазмі крові вказує на глибину пошкодження аерогематичного бар'єру легень при формуванні хронічного запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою.

У розділі «Аналіз, узагальнення отриманих результатів» автор підводить підсумок результатів дослідження, змістовно і доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, а також висуває проблему для подальшого вивчення.

**Висновки і практичні рекомендації** відповідають меті і завданням роботи, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Наведені у розділах дисертації результати проведених досліджень вказують на ретельне ведення медичної документації, яке дозволяє правильно оцінити отримані дані.

Інформація, подана у клінічних розділах, сприймається легко завдяки вміль і грамотній її інтерпретації. Усі клінічні розділи добре ілюстровані, що полегшує сприйняття матеріалу та уточнює описані автором зміни. В кінці кожного розділу подається коротке, узагальнююче резюме.

**Достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим завданням;

- використанням системного підходу до обстеження і лікування пацієнтів;

- вірогідністю отриманих кількісних даних, які математично опрацьовані із застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів, методично і науково правильно інтерпретовані.

**Недоліки, зауваження і побажання.**

Зауважень принципового характеру по суті викладеної роботи немає. Подекуди у тексті зустрічаються стилістичні огріхи, які є несуттєвими, русизми.

Побажання: доцільно було б розширити в рамках 2 розділу опис базового лікування, що використовується у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно і критично.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою, хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Які коморбідні стани спостерігалися в обстежених Вами дітей з астмою залежно від віку і тяжкості перебігу?
2. Чому серед усіх цитокінів Ви вивчали показники ІЛ-4 і ІЛ-13, і чим зумовлені отримані результати дослідження?
3. Чи у всіх обстежених дітей були прояви гіпервентиляційного синдрому? У дітей якого вікового періоду він зустрічався частіше?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертації дозволили педіатричній науці і практиці отримати нові дані стосовно діагностики бронхіальної астми у дітей.

Основні результати дисертації впроваджено в роботу ряду лікувально-профілактичних установ України, матеріали дисертації доповідались на багатьох наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитись з результатами праці та впровадити найбільш вагомі розробки в свою діяльність.

### **ВИСНОВОК:**

Дисертаційна робота Малахової В.М. «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю, а також висновками, що випливають зі змісту роботи, є завершеною



науковою працею, яка має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить нові вагомі науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують актуальну науково-практичну проблему сучасної педіатрії та дитячої алергології щодо підвищення якості діагностики і ефективності лікування дітей з алергічними захворюваннями.

Дисертаційна робота Малахової В.М. «Оптимізація діагностики та прогнозування формування бронхіальної астми у дітей з урахуванням стану аерогематичного бар'єру легень», повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 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:

Професор кафедри педіатрії  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Л.Я. Литвінець

Підпис проф. Литвінець Л.Я. засвідчую

Учений секретар Івано-Франківського  
національного медичного університету  
кандидат медичних наук, доцент



Р.З. Ган

ЗАСВІДЧУЮ	
... (начальник відділу кадрів)	
Івано-Франківський національний медичний університет	
»	20 р.
Підпис	<i>Т. Ган</i>
Прізвище	<i>Ган Р.З.</i>