

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кравцової Оксани Миколаївни на тему: «Контроль перебігу бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дослідження. Бронхіальна астма (БА) у дітей залишається однією з найбільш поширених хронічних респіраторних захворювань (Ю.Г. Антипкін, В.Ф. Лапшин, 2019; N.G.Papadopoulos, 2018). За даними епідеміологічних досліджень розповсюдженість БА у світі коливається в межах від 1 до 18 %, а серед дитячого населення - від 5-10 % (GINA, 2020).

Незважаючи на суттєві досягнення у вивченні механізмів розвитку БА, розробку високотехнологічних препаратів для лікування, навчання пацієнтів, довгостроковий контроль над симптомами хвороби досягається та утримується лише у половини хворих (Беш Л. В., 2020; Levy M. L., 2015; GINA, 2020).

За сучасними уявленнями розвиток БА реалізується шляхом взаємодії генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища. Полігенний характер спадковості визначає комплекс порушень, які в комбінації з біологічними та факторами зовнішнього середовища обумовлюють клініко-патогенетичні варіанти або фенотипи перебігу і впливають на контрольованість захворювання. (Ю.І. Фещенко, 2016; A.Bush,6; S.T. Holgate, 2018).

Тому пріоритетним напрямком наукових досліджень на сучасному етапі є вивчення астма – фенотипів у дітей, що визначає персоніфікований підхід до лікування хворих. В цьому аспекті є актуальним вивчення фенотипових особливостей перебігу БА з урахуванням соматотипу, вегетативної регуляції та адаптаційного потенціалу хворого, легеневої функції в співставленні з рівнем контролю захворювання.

Враховуючи існуючу недосконалість та сучасний розвиток стратегії персоніфікованого підходу до лікувально - профілактичних програм для даного контингенту дітей, дисертаційну роботу Кравцової Оксани Миколаївни, яка мала на меті підвищення контрольованості різних фенотипів БА у дітей на підставі вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму, загального IgE, стану вегетативної нервової системи (ВНС), соматотипових та функціональних особливостей респіраторної системи, можна вважати актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Розробити критерії прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей» (№ держреєстрації 0113U000265) та «Розробити технологію лікування бронхіальної астми у дітей залежно від фено-генотипових особливостей організму» (№ держреєстрації 0116U000189). Дисертантка була співвиконавцем зазначеної роботи.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає у отриманні додаткових наукових даних, які стосуються керованих та некерованих причин неконтрольованого перебігу БА, фенотипових характеристик захворювання.

Доведено зв'язок порушень адаптації та ваготонії з неконтрольованим перебігом БА.

Вперше в педіатричній практиці визначено діагностичну значимість приросту MEF_{50} та MEF_{25} в тесті на зворотність бронхіальної обструкції.

Вперше науково обґрунтовано доцільність проведення бронходилатативного тесту з формотеролом фумаратом у дітей, визначена чутливість та специфічність, прогностична цінність для позитивного та негативного результату тесту.

Оптимізовано моніторинг контрольованості БА у дітей шляхом доповнення визначення рівня контролю перебігу хвороби з застосуванням опитувальників АСТ, АСQ та оцінки якості життя (опитувальник RAQLQ), що дозволило підвищити виявлення неконтрольованої БА у дітей з 76,7 % до 97,8 %.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання щодо клініко-функціональних ознак не контрольованості БА у дітей, що має значну теоретичну цінність для науково-освітньої галузі.

Практичне значення результатів дослідження

Для покращення ефективності лікування БА у дітей з групи ризику щодо не контрольованого перебігу хвороби в практику охорони здоров'я запропоновано додаткові критерії для стартового кроку базисної терапії з урахуванням адаптаційних резервів організму та стану вегетативної нервової системи.

Для підвищення діагностики не контрольованого перебігу БА у дітей вперше розроблено функціональні критерії прихованої гіперреактивності бронхів з урахуванням приросту FEV₁, MEF₅₀, MEF₂₅

Вперше розроблено покази для використання формотеролу фумарату для визначення зворотності бронхіальної обструкції при проведенні бронходилатативного тесту у дітей з БА.

Для удосконалення визначення рівня контрольованості БА у дітей вперше запропоновано комплексне застосування опитувальників АСТ, АСQ та RAQLQ.

Таким чином, в дисертаційній роботі Кравцової Оксани Миколаївни удосконалено підходи до діагностики контрольованості БА з різними фенотипами у дітей, якими передбачено оцінку рівня адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму, стану ВНС, ФЗД та результатів опитувальників щодо визначення рівня контролю захворювання та якості життя хворих.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

В роботі використані сучасні методи дослідження, які здатні повною мірою вирішити поставлені завдання і свідчать про високий методичний та науковий рівень роботи. Робота виконана на достатній кількості випадків: 107 дітей, хворих на БА з різним рівнем контролю. Статистична обробка результатів адекватна і відповідає вимогам наукової роботи.

Дисертація виконана згідно правил ІСНАлСР, Гельсінкської декларації (2008 р.) і Конвенції про захист прав і гідності людини у разі участі її у біомедичних дослідженнях, де вона виступає їх об'єктом.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 3 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель, опубліковано 4 інформаційні листи.

Характеристика розділів, оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації:

Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 222 сторінках друкованого тексту. Складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 3 додатків. Список використаної літератури містить 187 найменувань, із них 115 – іноземних.

У вступі чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення.

Розділ 1 (Огляд літератури) «Контроль БА у дітей: сучасний стан проблеми» присвячений огляду сучасних критеріїв контролю БА, включаючи оцінку функції

зовнішнього дихання (ФЗД) та опитувальники; представлено сучасні дані щодо фенотипів захворювання; висвітлено існуючі дані щодо загального адаптаційного синдрому та вегетативного гомеостазу у дітей з БА.

Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми, яка вивчається, і виступає теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення представленого наукового дослідження.

У розділі 2 «Матеріал та методи досліджень» наведені основні етапи і дизайн дослідження, загальна характеристика хворих, групи спостереження, що свідчить про виважений методологічний підхід до проведення наукової роботи. Обсяг використаних методів дослідження та статистичної обробки одержаних результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам.

Розділ 3 присвячено вивченню фенотипових особливостей дітей з БА. Автор ретельно аналізує контрольованість симптомів БА у 107 дітей в залежності від віку, загального IgE, інтегральних індексів (Кетле, функціональних змін (ІФЗ), Кердо, Пушкарьова).

Автором встановлено, що підлітковий вік має найбільший ризик неконтрольованого перебігу, а концентрація IgE корелює лише з тяжкістю БА. Встановлено слабкий кореляційний зв'язок між індексом Кетле та контролем БА. При цьому не визначено вірогідного зв'язку між соматотиповою тілобудовою хворих та рівнем контролю БА. Доведено, що незадовільний адаптаційний потенціал та зрив адаптації, ваготонія статистично достовірно негативно впливає на результати лікування.

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячений оцінці ефективності лікування дітей з різними фенотипами БА.

Автор аналізує причини не контрольованості БА, відповідь на лікування залежно від схеми базисної терапії.

Дисертантом доведено, що на ефективність лікування негативно впливали як керовані (комплаєнс, техніка інгаляцій), так і некеровані (респіраторні віруси) фактори, які визначено у 52,5 % дітей з неконтрольованою та у 23,9 % хворих з частково контрольованою БА.

Автором вивчена ефективність стандартної базисної терапії у дітей із різною тяжкістю БА в залежності від тривалості курсу лікування. Доведено, що додатковими факторами недостатнього контролю БА у дітей були порушення адаптації та перевага ваготонічного тону, що дозволило розробити персоналізовані рекомендації щодо стартової базисної терапії для даного фенотипу захворювання.

У розділі 5 представлено результати дослідження показників функції зовнішнього дихання у дітей з різними фенотипами. Визначено, що показник FEV_1 має низьку чутливість при оцінці рівня контролю БА у дітей, а стандартний критерій зворотності обструкції не відповідає клінічним критеріям контролю. Оцінюючи показники індексу зворотності обструкції за MEF на рівні 75 %, 50 % та 25 % FVC дисертантка доводить їх діагностичну значимість та визначає дані показники як предиктори недостатнього контролю над симптомами БА та додаткові критерії для оцінки гіперреактивності бронхів.

Для оцінки впливу фенотипових факторів на рівень контролю БА (підрозділ 5.1) автором вивчено взаємозв'язки між даними параметрами та показниками ФЗД. Автор доводить відсутність впливу порушень адаптації, вегетативної дисфункції, соматотипу, рівня вгодованості та концентрації загального IgE на функціональні показники легеневої функції.

У підрозділі 5.2 представлено результати статистичної обробки тесту на зворотність обструкції за показниками FEV_1 , MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} з використанням кореляційного, регресійного аналізу. Встановлені параметри чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного та негативного результату для вищевказаних показників ФЗД. Отримані дисертанткою результати дослідження дозволили встановити додаткові критерії зворотності бронхіальної обструкції з урахуванням приросту MEF_{50} та MEF_{25} .

Підрозділ 5.3 висвітлює результати застосування формотеролу для проведення бронходилататорного тесту. Визначено, що проба з формотеролом призводить до статистично достовірного збільшення всіх показників спірограми із середньою зворотністю бронхіальної обструкції (264 ± 63) мл. Автором

встановлено, що точність тесту становить 63,9 %, чутливість – 68,8 %, специфічність – 60,0 %, прогностична цінність для позитивного результату – 57,9 %, а для негативного – 70,6 %. На підставі отриманих результатів дослідження розроблено покази для тесту з формотеролом фумаратом.

В розділі 6 наведено дані по ефективності моніторингу контрольованості БА у дітей на основі комплексного застосування опитувальників АСТ, АСQ, PAQLQ. Встановлено, що за даними опитувальника АСТ (АСТ-С) виявлено недостатній контроль БА лише у 76,7 % дітей, за АСQ-тестом - у 77,8 % хворих, за опитувальником PAQLQ – у 80,0 % пацієнтів. Автором оптимізовано моніторинг контрольованості БА у дітей шляхом доповнення визначення рівня контролю перебігу хвороби (опитувальники АСТ та АСQ) оцінкою якості життя (опитувальник PAQLQ), що підвищило виявлення неконтрольованої БА у дітей.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» проводиться детальний аналіз та співставлення отриманих результатів з даними літератури. Одержані дисертантом результати стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій.

Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту роботу і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

В практичних рекомендаціях вказано на доцільність застосування інтегральних показників здоров'я дітей, а також додаткових діагностичних критеріїв неконтрольованого перебігу БА з урахуванням показників ФЗД та опитувальників (АСТ, АСQ та PAQLQ).

Список використаних літературних джерел оформлений у відповідності до сучасних вимог.

Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертанткою самостійно проведений інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури, що дозволило визначити напрям дослідження, сформулювати мету та завдання дослідження. Відбір тематичних хворих, їх

розподіл на групи, клінічне та функціональне обстеження, лікування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Постановка мети та завдань, формулювання висновків та практичних рекомендацій проведені разом з науковим керівником.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Кравцової Оксани Миколаївни не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням дисертантки Кравцової Оксани Миколаївни, всі інші цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну медицину: інформаційні листи надіслані у заклади охорони здоров'я і вищі медичні навчальні заклади МОЗ України, науково-дослідні установи МОЗ України, науково-дослідні установи НАМН та НАН України, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій.

Основні положення роботи викладено та обговорено на I Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018 р.), науково-практичній конференції «Проблеми туберкульозу та легеневих хвороб» (м. Харків, 2019 р.).

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 та спеціальності 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина).

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в повному обсязі відтворює матеріали і положення роботи, відповідає сучасним вимогам.

Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає.

Але, на жаль, в дисертації є окремі недоліки: наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки, англомовні слова, повторювання опису методик дослідження.

Відмічені недоліки не впливають на зміст, наукову і практичну цінність дисертації.

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Які за Вашими даними були найбільш поширеними фенотипами серед обстежених дітей ?
2. Чи зустрічався серед обстежених дітей фенотип БА з фіксованою бронхіальною обструкцією ?
3. Охарактеризуйте критерії визначення сумнівного результату проби з сальбутамолом ?

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня
доктора філософії**

Дисертаційна робота Кравцової Оксани Миколаївни на тему: «Контроль перебігу бронхіальної астми з різними фенотипами у дітей» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальностями 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина) є завершеним самостійним науковим

дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної наукової задачі пульмонології – покращення контролю БА з різними фенотипами у дітей на підставі вивчення рівня адаптаційно-резервних можливостей дитячого організму, загального IgE, стану вегетативної нервової системи, соматотипових та функціональних особливостей респіраторної системи.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222-медицина)

Офіційний опонент

Головний науковий співробітник відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової
НАМН України»,

доктор медичних наук



[Handwritten signature]

Т.Р. Уманець

Підпис засвідчую, вчений секретар
ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової
НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

[Handwritten signature]

В.С. Березенко