

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук професора Леженко Г.О. на дисертацію Федчишена Олександра Петровича «Патогенетичне значення антимікробних пептидів та недостатності вітаміну Д для діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність обраної теми дисертації. Бронхіальна астма є найчастішим хронічним захворюванням органів дихання у дітей, яке у 80% випадків дебютує саме у дитинстві і стає проблемою всього життя хворого. В наш час відзначається невпинне зростання її поширеності, однак разом з тим високий рівень пізньої діагностики і неефективного лікування астми, що зумовлює важкий перебіг та недостатній її контроль і пов'язану з цим прогресію хвороби. Одним із злободенних питань, що привертають увагу клініцистів різних спеціальностей, є питання адекватної терапії неконтрольованої астми, що залежить від впливу на численні ланки патогенезу. Одною із цих ланок є визначення форми бронхіальної астми, що дає можливість підбору адекватної протизапальної терапії із урахування причино значущого чинника. В зв'язку з цим, обрана дисертантом тема є безумовно актуальною, а висвітлена наукова проблема потребує всебічного дослідження.

Отже, тему дисертаційного дослідження Федчишена О.П., мета якої є підвищення ефективності лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль антимікробних пептидів та вітаміну Д, можна вважати сучасною та актуальною.

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

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за

темою: «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ держреєстрації – 0114U001493).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні концептуально і комплексно вирішене актуальне наукове завдання педіатрії, дитячої алергології і пульмонології щодо недостатньо вивчених питань визначення форми бронхіальної астми у дітей. Доведено, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу достовірно асоціюється із атопічною формою БА, а неатопічний варіант захворювання супроводжувався найвищими значеннями кателіцидину LL-37 в сироватці крові.

Встановлено залежність стану імунної системи при БА у дітей від вмісту антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферолу. Так, значення імуноглобулінів А, М та G, а також CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери) та CD8 (Т-супресори) у дітей, хворих на БА, були вищими у пацієнтів із високим вмістом кателіцидину LL-37 в сироватці крові (більше 51,9 пг/мл).

Вперше визначено зв'язок між показниками залежно від рівня вищі при вмісті кателіцидину LL-37 менше 17,55 пг/мл в сироватці крові у порівнянні із пацієнтами, у яких вміст даного протимікробного пептиду визначався вище 51,9 пг/мл. Показник МВЛ достовірно нижчий при вмісті кателіцидину LL-37 в сироватці крові понад 51,9 пг/мл.

Отримано нові дані щодо показників функції зовнішнього дихання залежно від значень кателіцидину LL-37 в сироватці крові. Так, основні із них (ФЖЄЛ та ОФВ₁) на 8,18 % та 7,13 % відповідно вищі при значенні протимікробного пептиду, що наближаються до нормальних, а також тим нижчі, чим більший рівень кателіцидину LL-37.

Науково обґрунтовано і розроблено діагностичний алгоритм щодо встановлення форми бронхіальної астми на основі визначення вмісту протимікробних пептидів та вітаміну Д₃.

Практичне значення одержаних результатів. З метою ранньої діагностики форми бронхіальної астми запропоновано визначення вмісту протимікробних пептидів, а саме кателіцидину LL-37, в сироватці крові. Так, при неатопічній формі БА чутливість методу становила 98,4 %, а специфічність склала 64,2 %. При атопічній формі його чутливість надзвичайно низька (0,5 %).

Отримано нові дані щодо можливості відповіді на лікування дітей, хворих на БА, із різними формами захворювання із урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферолу. Так, використання ІГК та комбінованої терапії ІГК із БАТД у пацієнтів із атопічною БА асоціювався із підвищенням вмісту 25(OH)D₃ та зниженням кателіцидину LL-37 в сироватці крові.

Результати роботи широко впроваджено у роботу дитячих лікувальних закладів м. Вінниці, Києва, Харкова, Чернівців, використовуються в учбовому процесі кафедр педіатрії ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність. Адекватність методичного підходу для досягнення поставленої мети роботи з чітким формулюванням задач дослідження, що відповідають його меті, значний обсяг обстежень (200 хворих, віком 6-17 років, і 40 дітей групи контролю), сучасний рівень використаних стандартизованих інформативних методів дослідження (твердофазний і двосайтовий імуноферментний аналіз (ELISA), спірографія, прік-алерготестування), репрезентативність вибірок статистичних сукупностей, адекватність застосованих методів статистичного аналізу, відповідність отриманих результатів сучасним уявленням дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними і науково обґрунтованими. Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики, викладених у сучасних міжнародних і вітчизняних документах з біомедичних досліджень.

Публікації та обсяг роботи. За матеріалами роботи опубліковано 10 наукових праць: 3 статті у фахових наукових журналах, що увійшли до переліку ДАК МОН України, 2 – в іноземних виданнях), 4 тези (з них 1 – у моноавторстві) у матеріалах наукових форумів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Дисертацію викладено на 155 сторінках, з яких 136 займає основний текст, ілюстровано 77 таблицями і 6 рисунками. Перелік літературних джерел складений за чинними вимогами і складається з 122 найменувань (11 стор.): кирилицею – 41 і латиницею - 81. Робота побудована за традиційним планом, містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали і методи дослідження, 3 розділів власних спостережень, узагальнення отриманих результатів, 5 висновків, 2 практичні рекомендації.

Характеристика роботи по розділах:

У вступі чітко обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, визначено мету, 5 завдань дослідження, наукову новизну і практичну значущість роботи, а також особистий внесок автора, впровадження результатів дослідження.

Розділ I «Сучасні аспекти патогенезу, клініки, діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей. Патогенетична роль антимікробних пептидів та вітаміну Д при БА» (огляд літератури, 19 стор.) дає чітке і повне уявлення про стан проблеми поширеності і оцінки контролю бронхіальної астми у дітей, розглянуте питання впливу протимікробних пептидів на важкість та можливість контролю захворювання у хворих на бронхіальну астму, виділяє комплекс невирішених та актуальних питань. Наукова література використана в достатньому обсязі, на сучасному рівні, більшість джерел - за останні 5-7 років. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання дисертантом нагальних питань обраної теми, що свідчить про його вміння до наукового аналізу при зіставленні фактичного матеріалу.

Розділ 2 «Дизайн і методи дослідження» (25 стор.) дає детальне уявлення про групи спостереження, основні етапи і структуру роботи і свідчить про коректний методологічний підхід до проведення дослідження. Відображено ретельно вивчені

сучасні особливості бронхіальної астми у дітей з різним рівнем контролю та аналізом причин поганого контролю хвороби. Добре описані усі методи дослідження. Загалом використані методики цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Наведена клінічна характеристика пацієнтів із бронхіальною астмою із урахуванням ступеня важкості, рівня контролю, а також форми захворювання.

Розділ 3 «Вміст антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферола залежно від періоду, ступеню важкості, рівня контролю захворювання та біохімічних маркерів активності запального процесу» (13 стор.) містить дані щодо вмісту 25-гідроксіхолекальциферолу та кателіцидину LL-37 у сироватці крові залежно від форми захворювання, а також їх взаємозв'язок із медіаторами ранньої та пізньої фази запального процесу, такими як інтерлейкіни 1 та 6. Цінність розділу полягає у встановленні недостатності 25(OH)D₃, а також підвищеного вмісту протимікробного пептиду та їх вплив на ступінь важкості та рівень контролю захворювання.

Розділ 4 «Залежність функції зовнішнього дихання та стану імунної системи при бронхіальній астмі у дітей від вмісту антимікробних пептидів та 25-гідроксіхолекальциферола» (23 стор.) присвячений вивченню вентиляційної недостатності та її важкості залежно від ступеня недостатності вітаміну D₃ та підвищення кателіцидину LL-37. Також вивчено показник максимальної вентиляції легень, який опосередковано свідчить про функцію м'язів грудної клітини та його зміни у порівнянні із вмістом 25(OH)D₃. Висвітлено стан гуморальної та клітинної ланок імунної системи дітей, хворих на бронхіальну астму, а також їх зміни у порівнянні із вмістом наведених біохімічних показників.

У розділі 5 «Лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням патогенетичної ролі антимікробних пептидів та вітаміну D» (18 стор.) наведено порівняльний аналіз різних видів протизапального базисного лікування. Переконливо доведено відмінності вмісту протимікробних пептидів та 25(OH)D₃ при різних формах бронхіальної астми в залежності від застосованої схеми терапії.

Розділ 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (14 стор.) написаний стисло з порівнянням даних літератури і власних результатів. Автор змістовно та доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, а також висуває питання для подальшого вивчення.

Висновки дисертаційної роботи у кількості 5 аргументовані і є результатом обробки фактичного матеріалу дисертації, підкреслюють як клінічне значення роботи, так і новизну одержаних результатів та відповідають меті і задачам дослідження.

Результати дослідження дозволили авторів сформулювати **2 практичні рекомендації**, які конкретні, ясні і легко виконуються в умовах лікувально-профілактичних закладів.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Матеріали дисертаційної роботи в повній мірі відображені в авторефераті, який за змістом ідентичний основним положенням дисертації.

Загалом дисертаційна робота побудована логічно і послідовно, викладена змістовно і конкретно, написана грамотною літературною мовою і заслуговує позитивної оцінки.

В якості загальних зауважень можна відмітити орфографічні (стор. 2,8, 24, 53, 58, 69, 116) та стилістичні помилки (в табл. 4.19, 4.20.). Рисунки 5.4., 5.5 недостатньо інформативні, тому їх можливо було б надати текстовим варіантом. Огляд літератури дещо перевантажен загальновідомими даними. заслуговує позитивної оцінки,

Дані зауваження не є принциповими і не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

В процесі рецензування виникло декілька запитань, на які хотілось би отримати відповідь:

1. Як Ви поясните погіршення показників зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, при зниженні вмісту вітаміну Д в сироватці крові?
2. З чим, на Вашу думку, пов'язана активація клітинної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, з недостатністю або дефіцитом вітаміну Д?

3. В якому періоду бронхіальної астми проводилися дослідження сатурації та функції зовнішнього дихання?
4. Як змінювалися показники вмісту LL-37, вітаміну Д у хворих на бронхіальну астму в залежності від статі та віку дитини, а також періоду захворювання (ремісія, загострення)?
5. Враховуючи отримані Вами дані щодо вмісту рівня вітаміну Д у дітей, хворих на бронхіальну астму, чи необхідно в комплекс терапії включати вітамін Д? Якщо так, то при якій формі захворювання, дозування вітаміну Д та яким курсом?

ВИСНОВОК:

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукового завдання педіатрії щодо підвищення ефективності лікування дітей з бронхіальною астмою на підставі нових наукових даних про патогенетичну роль антимікробних пептидів та вітаміну Д, їх взаємозв'язку із функцією зовнішнього дихання та станом імунної системи, що має суттєве медико-біологічне і соціально-економічне значення.

Дисертаційна робота Федчишена О.П.. «Патогенетичне значення антимікробних пептидів та недостатності вітаміну Д для діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить нові вагомі науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу сучасної педіатрії та дитячої алергології щодо підвищення якості діагностики, ефективності лікування та профілактики бронхіальної астми у дітей. За актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та

№ 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри госпітальної педіатрії

Запорізького державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис **Г.О. Леженко**
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нак. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
_____ 20__ р. Підпис _____

*Відгуки оформлено окремим
у спеціалізованій вченій раді
ю кв. 600.04 нагороджено 21 лютого 2017р.
Лешко секретар проф. Тосарчук Н.Т.*