

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії №2 Одеського національного медичного університету Стоєвої Тетяни Вікторівни на дисертаційну роботу Буринюк-Глов'як Христини Петрівни на тему: «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.019 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 965 від 03.09.2021 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 - «Педіатрія»

Актуальність теми дослідження.

Бронхіальна астма (БА) залишається одним з найпоширеніших хронічних мультифакторних захворювань респіраторної системи, яке формується завдяки сукупності генетичної схильності під впливом факторів навколишнього середовища та являє собою глобальну проблему охорони здоров'я. Останнє десятиліття науковцями різних країн світу активно вивчається етіологія, патогенез БА, існують багаточисельні спроби щодо загальної класифікації БА за фенотипами та ендотипами на основі клінічних ознак, біологічних та генетичних маркерів, а також триває активний пошук нових лікарських засобів для лікування даного захворювання. Незважаючи на це, аналіз літературних джерел свідчить, що контроль над БА досягається лише у 5-10 % пацієнтів, а неконтрольований або частково контрольований перебіг реєструється у 70-95 % хворих, що сприяє посиленню соціальної дезадаптації дітей, хворих на БА.

Інгаляційним глюкокортикостероїдним препаратам (ІГКС) належить провідна роль у профілактичному лікуванні бронхіальної астми (БА) на етапі досягнення та у подальшому - для підтримки контролю над клінічними симптомами захворювання. Застосування цих препаратів дозволило зменшити

використання системних глюкокортикостероїдів (сГКС) у хворих на БА, що важливо з огляду на низку небажаних побічних ефектів останніх, а саме впливу на процеси метаболізму, зокрема обмін глюкози.

Попри достатню безпеку дана група лікарських засобів також не позбавлена побічних ефектів, причому особливої гостроти набуває це питання при тривалих курсах високодозового лікування у дітей дошкільного та шкільного віку, оскільки високі дози препаратів і тривале їх застосування у схильних осіб можуть асоціювати з ефектами, аналогічними тим, які спостерігаються при терапії сГКС. Ці небажані явища спряжені із депресією функції наднирників, втратою кісткової маси, витонченням шкіри, утворенням катаракти, зниженням лінійного росту, метаболічними змінами та поведінковими відхиленнями. Разом із тим, у науковій літературі немає однозначних доказів того, що звичайні дози ГКС здатні викликати побічні ефекти на кшталт значного уповільнення росту кісток, метаболічних змін, пригнічення функції наднирників. І хоча інгаляційні стероїди на даний час, як і раніше, залишаються рекомендованим методом лікування БА для всіх пацієнтів, вони завжди повинні бути використані в мінімально ефективному дозуванні, з урахуванням характеру персистування хвороби, оскільки недостатній контроль і часті загострення БА супроводжується збільшенням медикаментозного навантаження на дитячий організм препаратами, які володіють численними побічними ефектами.

Показано, що діти, які отримують високі дози інгаляційних стероїдів, можуть мати симптоматичну гіпоглікемію як вторинну ознаку гіпофункції надниркових залоз, проте зміни вуглеводного обміну, як прояв адреналової недостатності чи гіперінсулінізму при БА у дітей на тлі тривалої терапії високими дозами ГКС, у літературі описані вкрай недостатньо.

Актуальність обраної дисертантом теми також зумовлена відсутністю достатньої кількості клінічних контрольованих досліджень з цієї проблеми та неоднозначністю їх тлумачення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота являлася фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку» № держреєстрації 0117U002358.

Наукова новизна дисертаційної роботи Х. П. Буринюк-Глов'як полягає у тому, що пріоритетним є отримане наукове підтвердження формування порушеної толерантності до глюкози у хворих, які отримують високі дози ІГКС порівняно до дітей, яким використовують низькі дози даних середників. Уперше на підставі вивчення сироваткового вмісту аутоантитіл до інсуліну (IgIns) у сироватці крові хворих показано, що за використання високих доз та/або при сумарній тривалості терапії більше 3-х років трапляється посилення аутоагресії до острівцевого апарату підшлункової залози зі зростанням шансів активації синтезу IgIns.

Встановлено, що концентрація 25-гідроксихолекальциферолу (вітаміну D) нижче оптимального, у хворих, які отримують у складі базисного лікування препарати ІГКС у високих дозах має місце у кожного п'ятого хворого, що співставляється зі зростанням шансів втрати з сечею кальцію та фосфору та корелює з втратою контролю над симптомами астми, а також із посиленням її тяжкості.

Уперше отримані дані, які свідчать про напруженість і виснаження регуляції фосфорно-кальцієвого обміну прищитовими залозами, оскільки на тлі використання високих еквіпотентних доз ІГКС у 80,0% хворих трапляється зниження концентрації паратгормону у сироватці крові, і лише у 10,0 % спостережень вміст паратгормону відповідає показникам норми.

Практичне значення дисертаційного дослідження визначається розширенням наукових уявлень про фенотипову неоднорідність бронхіальної астми, враховуючи відповідь на препарати ІГКС у складі базисної терапії, а

також й особливості вуглеводневого та кальцій-фосфорного обміну та їх регуляцію.

Автором визначено деякі клінічні та параклінічні чинники ризику зростання потреби в інгаляційних ГКС препаратах, що дозволяє виділити групу ризику хворих та своєчасно внести корективи у тактику їх лікування.

Дисертантом доведено, що для оптимізації менеджменту даного захворювання та покращення якості життя пацієнта є необхідність у контролі показників обміну глюкози, кальцію та фосфору, а також автоантитіл до інсуліну, вітаміну D та паратгормону.

Пріоритетність проведених досліджень та отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель.

Результати досліджень впроваджені в практичну роботу обласних, міських та районних дитячих лікувально-профілактичних установ України у Тернопільській, Івано-Франківській, Київській, Хмельницькій та Закарпатській областях. Отримані дисертантом нові наукові дані використовуються в навчальному процесі на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, із них - 2 статті у фахових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 2 статті – в закордонних виданнях, 13 тез доповідей та один патент на корисну модель. В опублікованих наукових роботах висвітлені основні результати власних досліджень, що завершуються висновками, які повністю відображають його результати.

Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.

Побудова дисертації є традиційною. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

У **вступі** чітко відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування вибраного напрямку дослідження; сформульовані мета, задачі, предмет і методи дослідження. У розділі представлені дані наукової новизни та практичної цінності роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації.

Розділ 1. Сучасні підходи до лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей та вплив на вуглеводневий і фосфорно-кальцієвий обміни та їх регуляцію (огляд літератури) висвітлює основні наукові дані з проблеми, яка вивчається, та окреслює невирішені питання. Огляд подано академічно, без зайвої інформації. Проведений автором аналіз 142 наукових праць глибокий та цікавий. Дисертант демонструє обізнаність відносно сучасних аспектів обраної теми та розставляє чіткі акценти у дослідженні проблеми, визначає пріоритетні напрямки її вирішення.

У 2-му розділі «**Матеріали і методи дослідження**» наводиться загальна характеристика когорти обстежених хворих (158 школярів, хворих на персистувальну бронхіальну астму), які розподілені на три клінічні групи спостереження залежно від середньодобових доз ІГКС та тривалості прийому даних середників. Першу (I) групу утворили 57 дітей, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у низьких дозах (36,1 %), II (другу) групу порівняння сформували 60 пацієнтів, які отримували препарати ІГКС у режимі еквіпотентних препаратів ІГКС у середніх дозах (38,0 %), а III (третю) групу – 23 їх однолітка, які контролювали БА за допомогою високих доз ІГКС (14,5 %). Для порівняння отриманих результатів сформована контрольна група дітей, хворих на БА, які за період спостереження не отримували жодного призначеного курсу ІГКС (18 дітей, 11,4 %). У розділі подається порівняльний аналіз визначених груп спостереження.

Приваблює продуманий дизайн роботи, який дозволяє послідовно вивчати різні патогенетичні механізми та їх спряженість у процесах регуляції

фосфорно-кальцієвого та вуглеводного обміну у хворих на бронхіальну астму дітей, які отримують базисну терапію глюкокортикостероїдними препаратами.

Перелік застосованих методик та план обстеження пацієнтів наведено у повному обсязі, що дозволяє відтворити запропонований дизайн. Аналітична обробка результатів проведена із використанням сучасних статистичних пакетів.

У **розділі 3** проведений аналіз результатів поглибленого клініко-параклінічного обстеження хворих на пБА дітей шкільного віку дозволив виявити певні особливості персистування захворювання залежно від обсягу та тривалості призначеного базисного лікування препаратами ІГКС. Даний аналіз представлявся важливим з огляду на різнобічний вплив на показники вуглеводного та фосфорно-кальцієвого обміну різноманітних чинників. Отримані клінічно-параклінічні результати підтверджують доцільність запропонованого за дизайном розподілу клінічних груп, що наглядно висвітлюється у послідовно викладених матеріалах роботи. Проведений автором інтегральний аналіз клінічних, анамнестичних, гематологічних, біохімічних та функціональних параметрів свідчить про глибокий узагальнюючий погляд на проблему та її вирішення.

Четвертий розділ детально висвітлює проведений порівняльний аналіз параклінічних показників, які відображають обмін глюкози та його регуляцію у дітей клінічних груп порівняння. Встановлений кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрації антитіл до інсуліну у сироватці крові хворих на БА дітей, незалежно від обсягу базисного лікування. Описана діагностична цінність показників фосфорно-кальцієвого обміну залежно від обсягу та тривалості лікування препаратами ІГКС.

Результати даного розділу демонструють виразний практичний вектор роботи, визначають доцільність та напрямки менеджменту, орієнтованого на оцінку та підвищення ефективності терапевтичних заходів. Пріоритетність науково-практичних даних, наведених у розділі, підтверджується патентом України.

П'ятий розділ присвячений аналізу ефективності швидко-допоміжної терапії нападного періоду захворювання у дітей клінічних груп порівняння з урахуванням альтернативності обсягів базисної терапії препаратами ІГКС. Орієнтуючись на бальну оцінку виразності бронхообструктивного синдрому та використовуючи як розділову точку середню оцінку тяжкості БОС у дітей контрольної групи, проведений дискретний аналіз частоти переважання даного показника у клінічних групах порівняння. Крізь весь розділ проходить червоною ниткою орієнтованість на оцінку контролю перебігу бронхіальної астми у різні періоди захворювання із урахуванням з одного боку рецептивності до протизапальної терапії, а з іншого - можливості розвитку резистентності до лікувальних заходів, що виявляється найбільш значущим в екстрених ситуаціях під час нападу і безсумнівно має вагому практичну цінність.

Розділ «Аналіз та узагальнення» написаний стисло, лаконічно із зіставленням отриманих результатів дослідження та даних наукової літератури останніх років.

Вагомим надбанням розділу є кластерний аналіз результатів, проведений автором задля узагальнення даних та підтвердження висунутої на етапі планування дисертації гіпотези щодо мультифакторіальності та спряженості імунних, гуморальних та метаболічних процесів при бронхіальній астмі, які не лише впливають на перебіг захворювання, а й потребують комплексного моніторингу клінічних, біохімічних, функціональних показників при застосуванні базисної протизапальної терапії із визначенням рівня контрольованості захворювання.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із суті проведених досліджень, вірогідні та обгрунтовані.

Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми та включає 224 джерел, домінують англомовні.

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватним 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.

Зауваження, побажання, запитання.

Принципових зауважень до роботи не маю.

У порядку дискусії хотілося би почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. З якою періодичністю Ви рекомендуєте контролювати рівень вітаміну Д у пацієнтів які отримують ІГКС у високих дозах або протягом тривалого часу?

2. Чи відрізнялися за частотою виявлення побічні ефекти окремих ГКС препаратів?

3. Чи рекомендуєте Ви проведення денситометрії пацієнтам, які отримують ІГКС у високих дозах протягом тривалого часу?

4. Як часто серед обстежених хворих зустрічалась непереносимість лактози ? Чи такі стани входили у критерії виключення?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Буринюк-Глов'як Христини Петрівни на тему: «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводного обміну, у хворих на бронхіальну астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами», науковий керівник доктор медичних наук, професор Колоскова О.К., є завершеною самостійною науково-

дослідною працею, яка вирішила актуальну задачу сучасної дитячої пульмоалергології – підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку вивчаючи показники вуглеводного обміну, маркери фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів. Дисертація Буринюк-Глов'як Христини Петрівни за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії №2
Одеського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Тетяна СТОЄВА

Підпис проф. Т. В. Стосвої завіряю:

Вчений секретар ОНМедУ,
доктор медичних наук, професор



О. Л. Аппельханс