

ВІДГУК
офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Литвинець Людмили Ярославівни
на дисертацію 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 обраної теми дисертації. Бронхіальна астма залишається однією з найбільш частих хронічних хвороб органів дихання у дітей, яка у 80 % випадків дебютує саме у дитинстві і стає, на жаль, проблемою всього життя людини. Останнім часом спостерігається невпинне зростання її поширеності, 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 із зободенних питань, що привертають увагу науковців і клініцистів різних спеціальностей є пошук суттєвих причин небезпечного росту її частоти, а також методів впливу на прогресію алергічного процесу за рахунок визначення інформативних патогенетичних критеріїв ранньої діагностики і розробки індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів. З цих позицій дисертаційна робота Буринюк-Глов'як Х.П. є, безперечно, актуальною, а вибір теми дослідження є цілком логічним і повністю обґрунтованим.

Метою роботи дисертантка обрала підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі вивчення показників вуглеводневого обміну, маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляції залежно від обсягу і тривалості базисного

протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація Х.П. Буринюк-Глов'як є фрагментом комплексної 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 отриманих результатів полягає у покращенні менеджменту захворювання на підставі аналізу результатів комплексного обстеження та показників вуглеводного обміну, маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляції залежно від обсягу і тривалості базисного лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів у хворих на персистувальну бронхіальну астму у дітей.

Вперше отримано наукове підтвердження формування порушеної толерантності до глюкози у хворих, які отримують високі дози інгаляційних кортикостероїдів порівняно з дітьми, які використовують низькі дози даних середників (СШ=4,0; ВР=1,9; АР=33,2 %).

Вперше на підставі вивчення сироваткового вмісту аутоантитіл до інсуліну (IgGins) у хворих на бронхіальну астму показано, що за використання високих доз та при сумарній тривалості терапії більше 3-ох років трапляється посилення аутоагресії до острівцевого апарату підшлункової залози зі зростанням шансів активації синтезу IgGins (відповідно СШ=1,8; ВР=1,4; АР=15,2 % та СШ=3,0; ВР=1,7; АР=26,4 %).

Вперше доведено, що незалежно від кумулятивної дози інгаляційних кортикостероїдів існує статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрацією IgGins у сироватці крові ($r=0,5$; $p=0,05$), що значно розширює погляди на побічний вплив даних препаратів на обмін глюкози.

Розширено наукові знання щодо значущості 25-гідроксихолекальциферолу (вітаміну D) у хворих, які отримують у складі базисного лікування препарати інгаляційні кортикостероїди, оскільки при використанні високих доз даних препаратів зменшення його концентрації нижче оптимального має місце у кожного п'ятого хворого, що поєднується зі зростанням шансів втрати з сечею кальцію (СШ=3,8; ВР=1,9; АР=32,4 %) та фосфору (СШ=1,5; ВР=1,2; АР=10,1 %) та корелює з втратою контролю над симптомами астми, а також з посиленням її тяжкості. За кумулятивної тривалості застосування препаратів інгаляційних глюкокортикостероїдів більше 3-ьох років у шість разів зростають шанси зниження сироваткової концентрації вітаміну D.

Вперше отримані дані, які свідчать про напруженість і виснаження регуляції фосфорно-кальцієвого обміну паращитовидними залозами, оскільки на тлі використання високих еквіпотентних доз інгаляційних глюкокортикостероїдів у 80 % хворих трапляється зниження концентрації паратгормону у сироватці крові і лише у 10 % спостережень вміст паратгормону відповідає показникам норми ($p < 0,005$).

Практичне значення отриманих результатів роботи. З метою попередження розвитку бронхіальної астми у дітей та її прогресії у подальшому рекомендовано до застосування у дитячій практиці основні критерії ризику щодо її розвитку, а саме, способу прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей, що дозволило персоналізувати призначену протизапальну та швидко допоміжну терапію, уникати життєво небезпечних ускладнень при нападах бронхіальної астми, при цьому уникати поліпрагмазії, що дозволить досягти як медичного, так і соціального і економічного ефектів.

Визначено ряд клінічних і параклінічних чинників ризику зростання потреби в інгаляційних кортикостероїдних препаратах, що дозволило виокремити групу ризику та своєчасно внести корективи у тактику їх лікування.

Доведено необхідність у контролі показників обміну глюкози, кальцію та фосфору, а також аутоантитіл до інсуліну, вітаміну D та паратгормону, що оптимізує менеджмент астми та покращить якість життя хворих.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність визначається достатнім обсягом спостережень (ретельно обстежено 158 хворих на астму дітей), логічним методичним підходом, використанням сучасних адекватних, стандартизованих та інформативних методів дослідження (комплексу біохімічних методів, атомно-абсорбційного, методу моноклональних антитіл та 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 19 наукових працях, (з них 2 статті у провідних фахових журналах наукових виданнях України, що рекомендовані ДАК України, 3 – в англійських періодичних іноземних виданнях), 13 тезах у матеріалах наукових форумів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Дисертація викладена на 215 сторінках (основний текст - 143) , ілюстрована 30 таблицями і 28 рисунками. Список використаної літератури налічує 224 джерела (28 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 розділи власних досліджень, аналіз результатів, 6 висновків, 4 практичних рекомендацій.

Характеристика роботи по розділах.

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

Розділ 1 «Сучасні підходи до лікувально-профілактичних заходів при бронхіальній астмі у дітей та вплив на вуглеводневий і фосфорно-кальцієвий обміни та їх регуляцію» (11,6% основного тексту), 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 «Клініко-функціональна характеристика бронхіальної астми різного ступеня контролю у дітей» (57 стор.) присвячений особливостям дебюту та клінічного перебігу астми, оцінці імунного і метаболічного статусу.

Розділ 4 «Особливості вуглеводневого та фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на персистувальну бронхіальну астму у дітей шкільного віку з урахуванням обсягу і тривалості базисного лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів» (20 стор.), присвячений особливостям клінічного перебігу астми, оцінці вуглеводневого та фосфорно-кальцієвого обмінів у дітей залежно від рівня контролю хвороби. Цінним є нові дані щодо

порушень вуглеводневого, фосфорно-кальцієвого обмінів в аспекті кісткового метаболізму, лінійного росту дітей, а також асоціації між призначенням інгаляційних глюкокортикостероїдів та засвоєнням глюкози, що висвітлює об'єктивну інформацію щодо неоднозначних позицій тривалості застосування інгаляційних кортикостероїдів та виявлених змін.

Розділ 5 «Ефективність швидкодопоміжної терапії при персистувальній бронхіальній астмі у дітей залежно від обсягу та тривалості базисної терапії препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів» (10 стор.) містить аналіз результатів лікування хворих за різного складу і різних режимів комплексної терапії для корекції метаболічних, біохімічних та імунних порушень та попередженню бронхоконстрикції. Простежено ефективність застосованих методів комплексного лікування протягом тривалого часу (3 і 6 місяців), що дозволило оптимістично оцінити ефект терапії як такий, що сприяє профілактиці структурно-метаболічних змін, характерних для бронхіальної астми.

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 вагомим теоретичне та практичне значення.

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

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Які коморбідні стани, окрім алергічного риніту спостерігалися в обстежених Вами дітей з астмою залежно від віку і рівня контролю?

2. Як на Вашу думку асоціація призначення високих доз ІГКС кількома курсами при БА пов'язана з дебютом цукрового діабету першого типу, наскільки велика і як цьому можна перешкодити у практиці педіатра?

3. Чому серед усіх цитокінів Ви вивчали показники ІЛ-4 і ІЛ-5, ІЛ-8 і чим зумовлені отримані результати дослідження?

Висновок на відповідність дисертації встановленим вимогам

На підставі вище зазначеного вважаю, що дисертаційна робота Буринюк-Глов'як Христини Петрівни виконана самостійно і є завершеною кваліфікаційною науковою працею, що містить теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання в галузі медичних наук – педіатрія, яке полягає у підвищенні ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі вивчення показників вуглеводного обміну, маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляції залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертаційна робота відповідає вимогам п.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 року щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – Педіатрія, а її автор Буринюк-Глов'як Христина Петрівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

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



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Підписуючий: ДЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

« _____ » _____ 20__ р.

Підпис: _____
Прізвище: Гречак Т.М.

Т. Я. Литвинець