

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л.В.Беш
на дисертаційну роботу Вакули Дарії Олександрівни
«Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку
ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку», що подана у
спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.037 Запорізького державного медичного
університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації. Протягом останніх років спостерігається значне збільшення частоти atopічного дерматиту у дітей, причому його поширеність досягає пікових значень у ранньому віці. Незважаючи на суттєве розширення уявлень щодо діагностики, лікування та профілактики даної патології, маса питань залишаються дискусійними. Передусім треба відзначити, що atopічний дерматит є мультифакторним захворюванням, маніфестація та розвиток якого визначається особливістю функціонування бар'єру шкіри, вродженими дефектами імунної системи, впливом багатьох епігенетичних факторів. Дана патологія характеризується вираженим клінічним поліморфізмом шкірних змін, які неоднозначно трактуються сьогодні. Змінена структура шкіри сприяє приєднанню вторинної інфекції, що усугубляє важкість перебігу хвороби, знижує ефективність лікування та погіршує прогноз.

Нові уявлення, сформовані на підставі сучасних наукових досліджень, дозволяють стверджувати, що клінічну симптоматику atopічного дерматиту значною мірою визначає генетична схильність, яка зумовлює особливості імунної відповіді і порушення шкірного бар'єру. Протягом останніх років особливе зацікавлення викликає вивчення структурних особливостей шкірного бар'єру, які визначаються дефіцитом білкових компонентів його каркасу. Зокрема на особливу увагу заслуговує білок Claudin-1. Існують дані про те, що експресія цього білка може знижуватися в шкірі пацієнтів, хворих на atopічний дерматит, що призводить до серйозної трансепідермальної втрати рідини і розвитку важких форм захворювання. Вивчення мутацій генів, які контролюють експресію білка Claudin-1 виглядає перспективним напрямком наукових пошуків.

Предметом гострих дискусій сьогодні є визначення клініко-параклінічних характеристик різних варіантів atopічного дерматиту. Така складна і неоднозначна ситуація диктує потребу пошуку нових способів прогнозування розвитку важких форм atopічного дерматиту, що може стати підґрунтям для опрацювання ефективних способів профілактики і лікування.

Виходячи з вказаного вище, дисертаційна робота Вакули Дарії Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» є актуальною, оскільки її мета - оптимізувати діагностику, лікування та профілактику розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку на підставі вивчення сімейного анамнезу, факторів ризику, клінічних особливостей, біохімічних та імунологічних механізмів.

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих» (№ державної реєстрації 0112U005648) та «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0118U4254).

В представленій до розгляду дисертації дослідження проводилися в декількох напрямках, однак всі вони в роботі взаємопов'язані, логічно підкреслюють актуальність теми дисертації і відповідають меті і завданням дослідження.

Використані в роботі загальноклінічні, імунологічні, імуногістохімічні, алергологічні, генетичні методи дослідження, визначення трансепідермальної втрати рідини і кислотності (рН) шкіри є сучасними та адекватними поставленим задачам. На особливу увагу заслуговує глибина імунологічних досліджень з визначенням рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-12, ІЛ-13, ФПН- α) та експресії імуногістохімічних маркерів (ТПР-4, ТПР-9).

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. У дисертації використані дані спостереження 115 дітей віком від 3 міс до 3 років, з яких у 85 був верифікований діагноз atopічного дерматиту (основна група). Контрольну групу склали 30 умовно здорових дітей без проявів atopії в анамнезі. Основну групу розділили на підставі шкали SCORAD на 3 підгрупи за важкістю перебігу atopічного дерматиту.

Дослідження грамотно організовано, що дозволяє швидко орієнтуватися у великому обсязі отриманих результатів. Співставлення груп дослідження було адекватним, групування вдалим і відповідає правилам проведення наукових досліджень.

Усе це, а також застосована сучасна статистична обробка цифрового матеріалу дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі достовірними і обґрунтованими.

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів. Виконані дослідження дозволили автору вперше в Україні встановити роль мутацій гену, які контролюють експресію білка Claudin -1, в формуванні ускладнених форм atopічного дерматиту. На підставі ретельного аналізу факторів ризику вперше запропонована стратегія диференційованих підходів до діагностики різних варіантів даної патології, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку.

Проведені дослідження дозволили розширити уявлення щодо особливостей фізичного, хімічного бар'єру шкіри та її мікробіому у дітей раннього віку з ускладненими формами atopічного дерматиту. Поглиблено наукові дані стосовно характеристики перебігу ускладнених форм atopічного дерматиту.

На підставі отриманих результатів доведено діагностичну значущість рН-метрії шкіри при активації умовно-патогенної грибкової мікрофлори. Розширено уявлення стосовно імунологічних змін у показниках вродженого та адаптивного імунітету при ускладнених формах atopічного дерматиту у ранньому віці. Доведений вплив низьких рівнів сумарних Ig (IgA, IgM, IgG), комплементу C3 та цитотоксичних клітин (CD3+, CD56+) на розвиток ускладненого неконтрольованого перебігу захворювання в ранньому віці.

Робота безперечно має і суттєве **практичне значення** вже хоча б тому, що запропонований спосіб прогнозування розвитку затяжного неконтрольованого перебігу atopічного дерматиту у дітей раннього віку і розроблений алгоритм ведення таких пацієнтів. Запропоновано спосіб оцінки активізації умовно-патогенних мікроорганізмів, який полягає в аналізі клінічних варіантів висипу на шкірі та вимірюванні рН шкіри, що дозволяє модифікувати лікування на ранніх етапах розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту.

Характеристика розділів, оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації. Дисертація оформлена у відповідності з встановленими правилами, викладена на 169 сторінках принтерного тексту; обсяг основного тексту складає 137 сторінок та включає анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Бібліографія містить 151 джерело і займає 16 сторінок. Робота вдало ілюстрована 33 таблицями та 23 рисунками.

Принципових зауважень до оформлення та обсягу дисертації немає.

В огляді літератури автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Аналітичний огляд праць, присвячених цій проблемі написаний

грамотно, всебічно висвітлені окремі дискусійні питання. Відчутно, що автор працювала з першоджерелами.

У розділі, присвяченому матеріалам і методам дослідження чітко визначений напрямок дисертаційного дослідження, вдало зроблене групування і детально висвітлені використані в роботі сучасні методи дослідження.

Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що робота написана фаховим лікарем-клініцистом. Основна заслуга цієї роботи – це новаторський підхід, пошук і апробація комплексного підходу до прогнозування і вирішення питання диференційної діагностики різних варіантів перебігу atopічного дерматиту у дітей і оптимізації лікування.

Перший розділ власних досліджень представляє аналіз прогностичних чинників ризику розвитку і клінічну картину різних варіантів перебігу atopічного дерматиту у дітей. Представлений вплив поліморфізму гену, який контролює експресію білка Claudin -1, на формування важкого перебігу хвороби. Розрахована модель логістичної регресії визначення ймовірності активації умовно патогенної грибкової флори на шкірі хворих дітей.

Дуже цікавим є другий розділ власних досліджень, присвячений багатовекторній оцінці імунного статусу у дітей з різними варіантами atopічного дерматиту. На особливу увагу заслуговує дослідження прогностичної вагомості фракції комплементу C3 як маркеру затяжного перебігу складних форм atopічного дерматиту. Це безперечно новий і вагомий результат.

В останньому розділі власних досліджень представлена оцінка ефективності терапії на підставі динаміки показників фізичного та хімічного бар'єру шкіри та імунологічних показників. Запропонований алгоритм ведення пацієнтів з різною важкістю і ускладненнями atopічного дерматиту і представлений цікавий клінічний випадок.

Беззаперечною цінністю роботи є розділ, присвячений узагальненню результатів. Там є і аналіз, і елементи дискусії. Він є хорошим підсумком всієї роботи.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Основні положення дисертації висвітлені в 12 наукових публікаціях, із них 3 статті (1 стаття - у журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Чехія), 2 статті - у фахових виданнях України), 9 тез доповідей, 4 роботи без співавторів.

Матеріали дисертації доповідалися на чисельних наукових форумах.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності. Подані до захисту наукові досягнення є

власним напрацюванням Вакули Д.О., а всі цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються у роботі багатьох лікувальних та навчальних закладах різних регіонів України. Вони заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність та навчальний процес.

Отже, дисертаційна робота Вакули Д.О. подана до захисту є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності, окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом. Однак, такі недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

В якості наукової дискусії хотіла б отримати від дисертантки відповіді на наступні запитання:

1. Чому для прогнозування важкого перебігу atopічного дерматиту з ускладненнями Ви обрали саме визначення компоненту комплексу CD3 та CD56+?
2. Ви отримали цікавий результат, а саме зниження рівнів цитокінів Th-2 опосередкованої відповіді (IL-4 та IL-13) у групи дітей із важким перебігом atopічного дерматиту, які не досягли клінічної ремісії протягом лікування. Як Ви можете пояснити такі результати?
3. Чи були у вас пацієнти, які вибули із дослідження? Якщо були, то на якому етапі дослідження вибули і з яких причин це сталося?

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради. Дисертація Вакули Дарії Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку», відповідає галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» та профілю спеціалізованої разової вченої ради ДФ 17.600.037 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 22.09.2021 № 1013.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Вакули Дарії Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання педіатрії, а саме оптимізувати діагностику, лікування та профілактику розвитку ускладнених

форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку. Основні наукові результати дисертації висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Вакули Дарії Олександрівни «Оптимізація шляхів діагностики, лікування та профілактики розвитку ускладнених форм atopічного дерматиту у дітей раннього віку» повністю відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії» від 9 червня 2021 р. № 608 щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року, а її автор Вакула Дарія Олександрівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».


Д.мед. н., професор
завідувач кафедри педіатрії №2
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

 Л. В. Беш

Підпис професора Л.В. Беш засвідчую:

Учений секретар Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького



 С. П. Ягело