

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мазулова Олександра Васильовича «Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей», подану у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота Мазулова Олександра Васильовича присвячена вивченню патогенетичної ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей на основі аналізу його вмісту в сироватці крові, вивченні генетичної складової, результатів сучасних методів дослідження, діагностики, диференціальної діагностики та прогнозування.

Забезпечення здорового початку життя новонародженій дитині та своєчасна корекція виявлених патологічних змін є одним з основних питань розвитку і вдосконалення вітчизняної медичної науки. Велика увага до надання допомоги дітям, існування загальнодержавних і регіональних програм з цього питання обумовлені не лише необхідністю покращення соціального статусу дитячого населення і морально-етичною проблемою, але й політичними аспектами: адже саме рівень дитячої захворюваності, смертності та інвалідності є мірилом благоустрою країни.

В 2007 році Україна перейшла на нові критерії реєстрації перинатального періоду у відповідності до рекомендацій ВООЗ, що зумовило збільшення кількості дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла. Завдяки удосконаленню методів інтенсивної терапії та сурфактантної підтримки неонатологи мають змогу виходжувати маловагових немовлят, які народилися з респіраторними проблемами та іншими патологічними станами, що потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ). Однак незрілість

бронхолегеневої системи, баротравма, ушкодження кисневими радикалами, запалення у багатьох із них приводять до формування хронічних змін у легенях – бронхолегеневої дисплазії (БЛД). За сучасними даними частота БЛД складає 73 % в групі дітей з масою тіла менше 1000 г; 41 % – з масою тіла 1000-1499 г; 16 % – серед новонароджених з масою тіла вище 1500 г. Легенева гіпертензія та недостатність кровообігу при БЛД є основними причинами ранньої смертності новонароджених, які вижили в неонатальному періоді, та складає 23-36 %.

В даний час класична БЛД рідко зустрічається у новонароджених з масою тіла більше 1200 г та гестаційним віком більше 30 тижнів. В даний час у дітей, які народилися з низькою масою тіла все частіше має місце нова БЛД – паренхіматозне легеневе захворювання, що характеризується порушенням росту та розвитку альвеол та судин малого кола кровообігу у дітей з дуже низькою вагою тіла при народженні. Факт передчасних пологів не завжди є обов'язковим для розвитку БЛД. У доношених дітей, які потребують ШВЛ з тривалою експозицією та високими концентраціями кисню при лікуванні вроджених вад серця чи пневмонії, ураженням центральної нервової системи, також нерідко розвивається БЛД.

Таким чином в даний час про БЛД можна говорити, як про мультифакторний процес з достатньо різноманітною клінічною картиною, яка потребує подальших наукових пошуків причин формування БЛД та ведення таких хворих.

БЛД створює не лише медичні, але й медико-соціальні проблеми у зв'язку з широким спектром наслідків у пацієнтів як у дитячому, так і дорослому віці, таких як гострі та хронічні захворювання респіраторної системи, тяжкі форм бронхіальної астми та хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ). Тому цю проблему потрібно розглядати не лише як важливу медико-соціальну, а й суто медичну та значиму для педіатрії, перинатології, неонатології і пульмонології.

Усе вищезазначене свідчить, що незважаючи на велику кількість наукових робіт, які вивчали респіраторні проблем у дітей протягом останніх років, все ще не отримані заключні відповіді як на питання патогенезу та взаємозв'язків РДС, БЛД з хронічною легеневою патологією у дітей старшого віку, генетичних детермінант розвитку сурфактантної недостатності та предикторів ХОЗЛ. Саме вирішення цих питань обумовлює необхідність проведення досліджень, пошуку нових методів ранньої діагностики та ефективного комплексу лікувально-реабілітаційних заходів з метою зниження рівня інвалідності та підвищення якості життя дітей, що й підтверджує актуальність представленої роботи.

Наукова робота Мазулова Олександра Васильовича дозволяє отримати відповіді на наступні ключові питання:

1. Які саме клінічні особливості перебігу неонатального періоду у дітей, які народились передчасно з бронхолегеневою патологією?
2. Яким є вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові передчасно народжених немовлят, його зв'язок з захворюваннями бронхолегеневої системи у дітей та оцінкою його діагностичної та прогностичної цінності?
3. Які перинатальні фактори ризику розвитку БЛД впливають в подальшому на часту гострих захворювань органів дихання, бронхіальної астми, ХОЗЛ?
4. Як спрогнозувати можливі ризики формування бронхолегеневої патології у дошкільному віці на основі включення до плану обстеження передчасно народжених дітей визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові?

Поглиблене вивчення питання предикторів ризику формування бронхолегеневої патології у передчасно народжених та доношених дітей, які знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, шляхом визначення вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові і встановлення його діагностичної та прогностичної цінності,

визначення ролі генного поліморфізму сурфактантного протеїну В С1580Т як чинника формування захворювань та важкості ураження бронхолегеневої системи, катамнестичне спостереження за дітьми впродовж перших п'яти років життя, розробка персоналізованого плану лікувально-реабілітаційних заходів щодо зменшення частоти й важкості бронхолегеневої патології в кінцевому рахунку поліпшать показники захворюваності, інвалідності й смертності в Україні – підкреслює актуальність і важливе практичне значення дисертаційної роботи Мазулова О. В.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

Наукова новизна роботи полягає в отриманні нових даних стосовно прогностичної цінності таких предикторів як ШВЛ та передчасне народження, їх патогенетичного значення щодо розвитку у таких дітей БЛД (11,5 %), бронхіальної астми (13,1 %), гострих захворювань органів дихання (34,3 %) в динаміці п'ятирічного катамнестичного спостереження за ними.

Здобувачем доведено наявність прямого кореляційного зв'язку між вмістом сурфактантного протеїну В у сироватці крові та тривалістю оксигенотерапії, показано високу діагностичну значимість вмісту сурфактантного протеїну В у неонатальному періоді для прогнозування формування бронхолегеневої патології у віці 5 років. На основі катамнестичного спостереження встановлено, що найвищий вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові в неонатальному періоді мали пацієнти з БЛД, а у дітей з повторними епізодами обструктивних бронхітів цей показник був у 5 разів вищим, ніж у здорових дітей.

На підставі вивчення генетичних особливостей поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т встановлено, що генотип СС в 3 рази

частіше зустрічався у дітей, які мали повторні епізоди обструктивних бронхітів ($p=0.04426$), поліморфізм ТТ в 6 разів частіше у пацієнтів, у яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму ($p=0.05487$), а також БЛД та повторні епізоди обструктивних бронхітів. Генотип СТ був протективним щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ], $p=0.0224$).

Практичне значення отриманих результатів.

Дисертаційна робота Мазулова О. В. має практичну спрямованість, що полягає у вивченні патогенетичної ролі сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей на основі аналізу його вмісту в сироватці крові, вивченні його генного поліморфізму при народженні та результатів сучасних методів дослідження, діагностики, диференціальної діагностики, прогнозування.

Результати роботи стали основою для доповнення програми до плану обстеження передчасно народжених дітей, які в неонатальному періоді потребували застосування ШВЛ, дослідження вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові дозволило прогнозувати формування бронхолегеневої патології у дошкільному віці. Генетичне дослідження поліморфної ділянки сурфактантного протеїну В С1580Т дає можливість визначити шанси ризику виникнення ураження бронхолегеневої системи чи відсутності захворювань легень в подальшому.

Результати наукових досліджень щодо визначення сурфактантного протеїну В у сироватці крові впроваджено в практику Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Херсонської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої клінічної лікарні та в навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація побудована традиційно, відповідно до чинних вимог і складається зі вступу, аналітичного огляду

літератури, програми та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список літератури налічує 55 публікацій кирилицею та 121 латиницею. Роботу викладено на 154 сторінках комп'ютерного тексту, проілюстровано 18 таблицями та 13 рисунками.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.

В анотації до дисертації стисло та у відповідності до вимог оформлення дисертації (наказ МОН України № 40 від 12.01.2017) представлені основні результати дослідження із описом наукової новизни та практичного значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У «Вступі» чітко та аргументовано розкрито актуальність теми, окреслено мету дослідження, визначено завдання для її досягнення, висвітлено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок дисертанта в їх отримання, відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Розділ 1 «Сучасні погляди на особливості формування бронхолегеневої патології у передчасно народжених дітей (аналітичний огляд літератури)» відображає основні напрямки досліджень з даної проблеми, що є досить актуальним. У розділі наведено аналіз світових даних щодо клініко-епідеміологічної характеристики стану здоров'я дітей, які мають БЛД. Висвітлені сучасні погляди на причини, патогенез, профілактику, лікування зазначеної патології у передчасно народжених дітей, особливо зазначено внесок генетичної детермінанти у розвиток БЛД. Дійсно, саме генетичні маркери, які пов'язані з ризиком розвитку БЛД, дозволяють краще зрозуміти патофізіологію та модуляцію цього патологічного процесу. Великий науковий інтерес серед сурфактантних протеїнів викликає вивчення сурфактантного протеїну В. В розділі дається оцінка ролі даного протеїну в формуванні бронхолегеневої патології. Цікавою є дискусія щодо можливостей трансформації БЛД в бронхіальну астму, ХОЗЛ.

Автором підкреслюється потреба у дослідженнях, в основі яких лежить необхідність встановлення предикторів, що детермінують розвиток БЛД. Один із резервів зниження дитячої та підліткової захворюваності, що пов'язана з частотою ураження дихальних шляхів з послідуочим формуванням бронхолегеневої патології, полягає в профілактиці розвитку БЛД та в програмі катамнестичного спостереження й раннього втручання (Follow-up) за дітьми, які народилися з БЛД.

Проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури дав можливість автору зробити висновок, що на захворювання органів дихання впливають різноманітні перинатальні фактори, а найпотужнішим предиктором серед них є передчасне народження та респіраторна підтримка. Окрім того, велике значення має також сурфактант оскільки, порушення його функції може відбуватись не тільки за рахунок зменшення кількості, а й зниження активності таких його компонентів, як сурфактантні протеїни. Зниження функціональної активності сурфактантних протеїнів частіше всього відбувається за рахунок поліморфізму генів, що може призводити до зниження функціональної активності сурфактанту.

Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та глибоке розуміння ним проблеми, а також необхідність її вирішення.

Розділ 2 «Дизайн, матеріали і методи дослідження» містить програму дослідження, опис основних етапів з використанням системного підходу. У розділі в повній мірі розкриваються методологія, методи та покроковий обсяг виконаних досліджень з кожного завдання. Варто відмітити, що дисертантом використано широкий спектр сучасних методів дослідження – системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, а також загальноклінічні (клініко-анамнестичний), інструментальні, біохімічне дослідження вмісту сурфактантного протеїну В та визначення генного поліморфізму гену C1580T, а також оцінку захворюваності Follow-up

спостереження. Всі вони відповідають меті, завданням роботи. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів.

Розділ 3 «Чинники ризику формування бронхолегеневої патології дітей на основі даних ретроспективного дослідження» представляє ретроспективний аналіз 657 історій хвороб дітей, які знаходились на лікуванні в неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні з 2006 по 2008 роки у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. У розділі автором вирішуються поставлені згідно дисертації завдання стосовно кількості дітей, які народжуються передчасно, визначається структура неонатальної та материнської захворюваності, а також найбільш потужні фактори ризику, що формують бронхолегеневу патологію в подальшому житті. Проведене катамнестичне спостереження за дітьми показало, що лише 7,2 % дітей, яким проводилась ШВЛ, не мали хронічних захворювань та їх психомоторний розвиток відповідав віку. Дослідження стану здоров'я 245 (58,4 %) дітей виявило відставання у психомоторному, мовному та/або фізичному розвитку відповідно до скорегованого віку. У 7,6 % дітей сформувалася інвалідність внаслідок ДЦП. Значне місце серед патологічних станів займали хвороби бронхолегеневої системи – часті гострі респіраторні інфекції у кожного третього, бронхіальна астма у 13,1 %, бронхолегенева дисплазія у 11,5 %. Сукупна доля захворювань органів дихання та захворювань нервової системи склала 58,2 %.

Дослідження показало, що діти, які мали проблеми у неонатальному періоді, часто хворіють упродовж перших 3 років життя. Разом з тим, спостерігається чітка тенденція щодо передчасно народжених дітей, які хворіють частіше бронхолегеневою патологією та неврологічними захворюваннями, патологією зору (коротко- та далекозорість, косоокість).

Отримані дані засвідчили негативний вплив респіраторної підтримки, зокрема ШВЛ в неонатальному періоді, на формування респіраторної патології у віці до 3 років. Згідно отриманих даних зроблений висновок, що

проведення ШВЛ в неонатальному періоді є одним із важливих факторів, який впливає в подальшому на стан здоров'я дітей. Також у розділі показано, що найбільш потужними предикторами, які впливали на подальший стан здоров'я дітей, є гестаційний вік при народженні та проведення респіраторної підтримки в неонатальному періоді незалежно від її виду, а також більш висока частота респіраторних захворювань і бронхіальної астми.

У розділі 4 «Аналіз вмісту сурфактантного протеїну В у сироватці крові та його зв'язку з формуванням бронхолегеневої патології» на підставі співставлення результатів визначення вмісту сурфактантного протеїну В в неонатальному періоді та проведеного катамнестичного спостереження встановлено, що вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові може слугувати інформативним маркером формування захворювань бронхолегеневої системи в майбутньому. В прогнозуванні розвитку астми, повторних епізодів обструктивних бронхітів та БЛД площа AUC під ROC-кривою склала 0,690 [0,579-0,800 95% ДІ]. Вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові вище 55,15 нг/мл в неонатальному періоді вказує на ризик формування бронхолегеневої патології у віці 5 років (чутливість - 60,7 %, специфічність - 68,4 %). Найбільш важливими факторами, які спричиняли вплив на вміст сурфактантного протеїну В у сироватці крові за даними дослідження, була маса тіла при народженні, термін гестації та тривалість ШВЛ.

Розділ 5 «Дослідження генного поліморфізму сурфактантного протеїну В та його зв'язку з формуванням бронхолегеневої патології» характеризує вплив генетичної складової сурфактантного протеїну В на подальший ризик формування захворювань органів дихання. Зокрема вивчення генотипів гену C1580T за даними ризику шансів показав, що генотип СТ є протективним в неонатальному періоді щодо розвитку вродженої пневмонії (OR 0,1491 [0.0291 - 0.7640 95% ДІ]), генотип СС зустрічається в 3 рази частіше у дітей, які в подальшому мали повторні епізоди обструктивних бронхітів, а генотип

TT C1580T в 6 разів частіше у дітей, в яких в подальшому було діагностовано бронхіальну астму. Окрім цього, розділ ілюстрований двома клінічними прикладами, в яких показаний вплив генетичної складової на частоту та перебіг бронхолегеневих захворювань в катамнезі.

В 6 розділі, підводячи аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, автор на основі доповненої схеми патогенезу формування бронхолегеневої патології у дітей змістовно та доказово пояснює, що головними патогенетичними факторами розвитку бронхолегеневої патології в постнеонатальному періоді є пошкодження легеневої тканини та бронхіального епітелію за рахунок впливу респіраторної підтримки й запального процесу, які виникають на тлі морфо-функціональної незрілості недоношеної дитини. Суттєвий вплив на цей процес має також структура сурфактанту та його компонентів, в тому числі сурфактантного протеїну В, а генний поліморфізм сурфактантного протеїну В детермінує ступінь прояву його біологічної активності.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та 2 практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, завданням та узагальнюють основні положення проведеного дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 5 статей у журналах, затверджених ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, одна стаття – у міжнародному журналі. Зміст автореферату відображає обсяг, методи дослідження, обґрунтовані результати, висновки та практичні рекомендації, що викладені в рукопису дисертації.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації немає. Проте, разом із позитивною оцінкою дисертаційної роботи

Мазулова О. В. слід включити до роботи дані генетичного дослідження, які базуються на більшій вибірці пацієнтів. Бажано було представити алгоритм персоналізованого плану лікувально-реабілітаційних заходів, щоб сформувати більш чіткий практичний підхід під час катамнестичного спостереження за пацієнтом. За результатами досліджень варто було б підготувати методичні рекомендації та інформаційний лист для впровадження в лікувальних закладах України, що підвищило б практичну складову роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Конкретизуйте, які, на Ваш погляд, профілактичні заходи потрібно здійснювати пацієнтам з групи ризику згідно виявлених Вами предикторів щодо розвитку БЛД.
2. Оскільки згідно літературних даних за активацію певних ферментів та біологічно активних речовин відповідають декілька генів. Чому Вами було вибрано саме вивчення поліморфізму гену С1580Т сурфактантного протеїну В та чи існують інші промотори, які впливають на розвиток бронхолегеневої патології у дітей?
3. Чи узгоджуються Ваші результати спостереження з літературними джерелами стосовно факторів, що детермінують розвиток БЛД у передчасно народжених дітей, а в подальшому формують бронхолегеневу патологію, порушення зору та слуху?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Мазулова Олександра Васильовича «Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей» виконана під керівництвом професора Яблонь Ольги Степанівни є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне завдання педіатрії – встановлення патогенетичної ролі сурфактантного

протеїну В, генного поліморфізму сурфактантного протеїну В С1580Т як предиктора формування захворювань та важкості ураження бронхолегеневої системи у дітей на основі катамнестичного спостереження за ними впродовж перших 5 років життя.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів, науковою новизною, практичною і теоретичною значимістю основних положень дисертаційна робота Мазулова Олександра Васильовича «Патогенетична роль сурфактантного протеїну В у формуванні бронхолегеневої патології у дітей» відповідає вимогам пункту 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 заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент

професор кафедри педіатрії № 1 з
пропедевтикою та неонатологією
ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
доктор медичних наук, професор



В.І. Похилько


ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко