

**Відгук офіційного опонента**  
**завідуючої відділенням дитячої пульмонології та алергології ДУ**  
**«Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського**  
**НАМН України» доктора медичних наук Речкіної О.О. на дисертаційну**  
**роботу Матвєєвої С.Ю. “Оптимізація діагностики та лікування дітей з**  
**полінозом та перехресною харчовою алергією”, представлену на здобуття**  
**наукового ступеня кандидата медичних наук**  
**за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

Дисертаційна робота Матвєєвої С.Ю. присвячена актуальній проблемі педіатрії - підвищення ефективності діагностики та лікування полінозу та харчової перехресної алергії у дітей на основі вивчення сенсibiliзації до первинних та перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів та оцінці ефективності проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ).

Алергічна патологія – глобальна медико-соціальна проблема в усьому світі. Поширеність її зростає з кожним роком і, за даними епідеміологічних міжнародних досліджень, за останні роки набула пандемічних масштабів. Відмічається більш важкий перебіг алергічних захворювань та збільшення числа поєднаних форм алергічної патології.

Значне місце в структурі алергічних захворювань у дітей займають полінози (29,0 %). Поліноз, за даними різних авторів, у 40,0–70,0 % хворих поєднується з харчовою алергією на продукти рослинного походження (фрукти, овочі, горіхи), яка у частини пацієнтів може набувати важкого перебігу. При цьому у формуванні харчової алергії у хворих з полінозом лежить перехресна реактивність між близько-спорідненими молекулами пилку та рослинними харчовими алергенами. У дітей значимість проблемі пилково-харчового синдрому надає особливість формування системного алергічного запалення з залученням не тільки слизових кон'юнктиви, респіраторного тракту, шкіри, але й слизових ШКТ, серцево-судинної системи, іноді з розвитком анафілаксії, що негативно впливає на клінічний перебіг хвороби, погіршує результати лікування та прогноз захворювання.

Однак, до тепер залишаються не вивченими і потребують подальших розробок ряд аспектів даної проблеми: вивчення клініко-патогенетичних

особливостей формування та перебігу запального процесу у дітей з пилково-харчовим синдромом, експресії локальних маркерів запального процесу та їх залежність від тяжкості перебігу полінозу і клінічних проявів харчової алергії, не визначені критерії ранньої діагностики та підходи до лікування даної категорії дітей. З цих позицій, актуальним є вивчення не тільки регіональних етіологічних чинників, але і профілю сенсibilізації дітей до первинних (мажорних) та перехресно реагуючих (мінорних) компонентів рослинних алергенів, що може суттєво підвищити ефективність як діагностики, так і лікування даного контингенту дітей. В сучасній літературі існують лише поодинокі закордонні і відсутні вітчизняні дані стосовно цієї проблеми у дітей.

Поліноз – класичне atopічне захворювання, в лікуванні якого провідна роль належить алерген-специфічній імунотерапії. Встановлено, що АСИТ – єдиний метод лікування, що здатний змінити патофізіологічні механізми atopічних захворювань, сприяти стійкій ремісії, знизити потребу у медикаментозному лікуванні та запобігти розвитку полісенсibilізації. В останні роки велике значення приділяється розробці неінвазивних методів АСИТ, зокрема, сублінгвальному. Її використання може мати провідне значення у формуванні місцевої імунологічної толерантності з боку слизових як респіраторного, так і шлунково-кишкового тракту до рослинних алергенів у дітей з ПХС. Однак, існує низка суперечливих аспектів специфічної алергодіагностики та імунотерапії стосовно дітей з пилково-харчовим синдромом, що обмежує можливості своєчасного лікування значної частини хворих.

Вищезазначене обумовлює актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

### **Зв'язок теми дисертації із державними та галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової

НАМН України» «Розробити методи діагностики та лікування дітей з респіраторною та перехресною харчовою алергією із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії».

### **Наукова новизна досліджень, отриманих результатів, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Доповнено теоретичні знання щодо ПХС у дітей: встановлено фактори ризику розвитку ХА у дітей з полінозом, визначено основні клінічні причинно-значущі асоціації між рослинними та харчовими алергенами та особливості їх перебігу у дітей.

Вперше отримано нові наукові дані щодо спектру сенсibilізації до регіональних причинно-значущих рослинних алергенів та їх перехресно-реагуючих компонентів у дітей з ПХС. Доведено, що наявність сенсibilізації до PR-10 протеїнів корелює з симптомами орального алергічного синдрому, а сенсibilізації до профілінів та неспецифічних переносників ліпідів з тривалістю хвороби, полісенсibilізацією та тяжкістю перебігу ПХС у дітей.

Вперше визначено особливості експресії локальних біомаркерів запалення в слизовій носоглотки у дітей з ПХС. Доведено, що у таких дітей незалежно від наявності ПХС формується хронічне алергічне еозинофільне запалення в дихальних шляхах і задній стінці глотки, інтенсивність якого корелює з ОАС. На підставі комплексного вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу ПХС у дітей з алергією до пилку рослин встановлено клініко-імунологічні маркери ОАС та системних тяжких проявів ПХС.

Науково обґрунтовано доцільність призначення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (СЛІТ) з урахуванням даних результатів молекулярної алергодіагностики у дітей з ПХС.

### **Науково-практичне значення результатів, отриманих автором**

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям з полінозом вперше розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-

опитувальник для скринінгу ПХС та визначено вірогідні фактори ризику.

З метою покращення ранньої діагностики ПХС у дітей, визначення тяжкості перебігу та моніторингу стану дітей на тлі АСІТ вперше запропоновано удосконалений метод діагностики (отримано патент України на корисну модель «Спосіб діагностики орального алергічного синдрому у дітей» № 128617), доведена доцільність застосування шкірної алергодіагностики методом «прик–прик» зі свіжими фруктами та овочами, визначена його специфічність та чутливість.

Доведена клінічна ефективність СЛІТ алергеном берези у дітей з ПХС щодо контролю респіраторних симптомів та формування толерантності до причинних харчових алергенів.

Результати наукових досліджень впроваджено в практику роботи педіатричних відділень НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України (м. Київ), обласних дитячих клінічних лікарень (м. Івано-Франківськ, м. Харків, м. Чернівці), Вінницького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Бориспільської ЦРЛ, міської дитячої поліклініки № 1 (м. Харків); відділеннях дитячої алергології ДМКЛ № 2 м. Києва, ДМКЛ № 5 м. Дніпро. Матеріали дисертації впроваджені в учбовий процес лікарів-інтернів на кафедрах дитячих хвороб факультету післядипломної освіти ДВНС «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Матвєєвої С.Ю. виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатній кількості клінічних спостережень.

Достовірність досліджень, сформульованих узагальнень і висновків не викликає сумніву та визначається:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим задачам, які включають клінічні, анамнестичні, катамнестичні, алергологічні, цитологічні, імуноцитохімічні та статистичні методи дослідження;

- вірогідністю отриманих даних, які математично оброблені із застосуванням сучасних методик статистичного аналізу результатів, методично та науково вірно інтерпретовані.

Методичні підходи при проведенні дисертаційної роботи використовують сучасні досягнення медицини, цілком інформативні та дозволяють зробити аргументовані висновки та практичні рекомендації.

Поставлені завдання в дослідженні вирішені.

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів є основним.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та акторефераті**

За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них: 8 статей у фахових наукових журналах, 7 – тез у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій.

Автореферат повністю відображає результати дисертаційної роботи і викладені в дисертації матеріали.

### **Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації**

Щодо структури дисертаційної роботи то вона побудована за класичним варіантом, складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів висновків, практичних рекомендацій та списку літератури. Написана державною мовою.

У вступі авторка ретельно висвітлює необхідність та своєчасність наукової роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження, наукову новизну і практичну значимість роботи. Цей розділ висвітлений об'єктивно і конкретно.

Огляд літератури написано чітко, сприймається з інтересом, повністю відображає досліджувану проблему. У цьому розділі детально проаналізовано фактори ризику розвитку пилково–харчового синдрому, клініко–параклінічні особливості перебігу полінозу та перехресної харчової алергії, спектр сенсibilізації до первинних та перехресно–реагуючих компонентів рослинних алергенів, ефективність лікувально–профілактичних заходів із застосуванням фармакотерапії, дієтотерапії та сублінгвальної алерген–специфічної імунотерапії у дітей з пилково–харчовим синдромом.

Слід при цьому підкреслити достатньо глибоке знання дисертантом проблеми, вміння критично оцінювати дані літератури та узагальнювати їх.

У другому розділі представлені методи дослідження та його дизайн; описана клінічна характеристика хворих, представлені характеристики груп обстежених.

Дослідження проводились у відділенні захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Для вирішення поставлених задач дослідження застосовувались загальноклінічні методи, які включали анамнез хвороби та життя, дані клінічного огляду. Розроблена анкета–опитувальник включала демографічні дані, анамнез atopічного захворювання, симптоми ПХС, наявність ХА на підозрювані харчові алергени. Використовувались спеціальні методи дослідження (алергологічні, цитологічні, імуноцитохімічні). Шкірні прик–тести були виконані з набором комерційних екстрактів алергенів. Для визначення причинних харчових алергенів застосовували шкірні «прик–прик» тести зі свіжими фруктами та горіхами. Проведено визначення спектру сенсibilізації за допомогою компонентної молекулярної алергодіагностики у дітей з полінозами, обумовленими пилком букових дерев, злакових трав та бур'янів.

Автором детально описані методики діагностики з відповідними формулами розрахунків. Усі обрані дисертантом методи дослідження – сучасні, високоінформативні, неінвазивні.

У розділі 3 детально розглянуто клініко-анамнестичні особливості пилково-харчового синдрому, встановлені фактори ризику формування перехресної харчової алергії: чоловіча стать, обтяжений сімейний анамнез по алергічним захворюванням, тривалість грудного вигодовування менше ніж 6 місяців, пізня маніфестація захворювання ( $\geq 7$  років), вік дітей з полінозом старше 14 років, сенсibilізація до пилку букових дерев. Пилково-харчовий синдром формується у 46,9 % дітей з полінозом. Клінічний перебіг полінозу у дітей з перехресною харчовою алергією характеризується у 100 % пацієнтів проявами ОАС, при якому найбільш поширеним симптомом є свербіж у горлі після вживання свіжих фруктів, овочів, горіхів. У 24 (40,0 %) дітей ОАС поєднувався з системними реакціями у вигляді кропив'янки та у 5 (8,3 %) дітей – з розвитком анафілаксії при вживанні фундука. З'ясовано, що шкірний «прик–прик» тест зі свіжими фруктами та овочами є інформативним методом діагностики харчової алергії у дітей з полінозом. Встановлена висока чутливість та прогностична цінність негативного результату до яблук, персиків, моркви та горіхів.

У 4 розділі вивчено спектр сенсibilізації до перехресно-реагуючих алергенів, встановлено, що незалежно від наявності перехресної харчової алергії, реєструється сенсibilізація до мажорних компонентів алергенів пилку (берези – rBet v 1; тимофіївки – rPhl p 1, rPhl p 5; амброзії – nAmb a 1, полину – nArt v 1) відповідно типу полінозу. Виявлено низьку частоту сенсibilізації до паналергенів (берези – rBet v 2, rBet v 4 – 10,2 %, злакових трав – rPhl p 7, rPhl p12 – 16,4 %, полину (nArt v 3 – 7,0 %), що асоціюється з полісенсibilізацією та тривалістю перебігу полінозу у дітей. У дітей з оральним алергічним синдромом, обумовленим сенсibilізацією до перехресно-реагуючих протеїнів (гомолгів Bet v 1), сенсibilізаційний профіль характеризується вірогідно вищою концентрацією та частотою визначення білка фундука (rCor a 1) ( $r_s=0,76$ ,  $p<0,05$ ), білка яблука (rMal d 1) ( $r_s=0,73$ ,  $p<0,05$ ), білка персика (rPru p 1) ( $r_s=0,47$ ,  $p<0,05$ ), білка моркви (rDau c1) ( $r_s=0,33$ ,  $p<0,05$ ). Анафілаксія у дітей з ПХС асоціюється з наявністю сенсibilізації до перехресно-реагуючих білків–

неспецифічних переносників ліпідів – rCor a 8 (фундука), rAra h 9 (арахісу), nArt v 3 (полину); гостра кропив'янка – із сенсibilізацією до протеїнів: r Pru p 3 (персика), rAra h 9 (арахісу), r Jug r 3 (волоського горіху). Діти з пилково-харчовим синдромом, порівняно з хворими з полінозом, характеризуються вірогідно вищими показниками маркерів локального запалення (еозинофілією та експресією IgE на клітинах мазків-відбитків зі слизової носоглотки). Встановлено пряму кореляційну залежність маркерів локального запалення з тяжкістю перебігу пилково-харчового синдрому серед обстежених дітей ( $r_s=0,52$ ,  $p<0,05$ ).

Враховуючи, що АСІТ може змінити перебіг захворювання, доцільним було вивчити вплив даної терапії на перебіг ПХС та формування толерантності до причинно-значущих харчових продуктів в обстежених дітей. У розділі 5 проведено оцінку ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням СЛІТ у дітей з березо-харчовим синдромом. Аналіз показників назальних та очних симптомів свідчить про значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників за бальними шкалами, що реєструвалося протягом всього періоду спостереження в основній групі, серед дітей, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи. Застосування передсезонної схеми сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії дозволяє 76 % дітей (з березо-харчовим синдромом) сформувати толерантність до причинних харчових алергенів та позитивно впливає на клінічний перебіг респіраторних симптомів захворювання. За результатами дослідження встановлено, що толерантність до свіжих яблук сформувалась через 3 роки – у 80,0 %; до свіжих персиків у 68 %, до фундука - у 48 %. Таким чином, після лікування 76 % дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики. Доведена добра переносимість СЛІТ. Місцеві реакції зареєстровані у 19 (76 %) пацієнтів і проявлялися свербіжем язика, піднебіння та розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічались короткочасні болі у животі, які через 30 хвилин зникали самостійно. Важкі системні реакції не зареєстровані.

Таким чином, за результатами дослідження встановлені особливості



перебігу полінозу у поєднанні з перехресною харчовою алергією, виявлені основні перехресно-реагуючі алергени, визначена доцільність призначення СЛІТ для формування толерантності до причинних харчових алергенів.

Суттєвим для практичної діяльності педіатрів є встановлені вірогідні фактори ризику розвитку ПХС. Для підвищення діагностики якого доцільно використовувати комплекс діагностичних методів: розроблену анкету-опитувальник, шкірні тести методом «прик-прик» зі свіжими фруктами, овочами та горіхами, визначення сенсibilізаційного профілю із застосуванням методів молекулярної алергодіагностики з визначенням перехресно-реагуючих протеїнів, які асоціюються з тяжкістю перебігу респіраторних симптомів полінозу та розвитком тяжких системних алергічних реакцій. Для діагностики орального алергічного синдрому у дітей з полінозом рекомендовано застосовувати удосконалений метод цитологічного та імуноцитохімічного дослідження з визначенням еозинофілії та експресії IgE на клітинах мазків-відбитків зі слизової носоглотки. Лікувально-профілактичні заходи для дітей з ПХС поряд з симптоматичною фармакотерапією в період палінації при наявності симптомів респіраторної та харчової алергії, освітою пацієнтів та їх батьків, лікування супутньої патології повинні включати індивідуальну елімінаційну діету відповідно причинного харчового алергену та сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію з клінічно-значущими алергенами пилку рослин.

Висновки роботи ґрунтуються на отриманих результатах, логічно впливають із змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну та відповідають поставленим завданням дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, апробовані та впроваджені не лише у лікувальну роботу цілої низки лікувально-профілактичних закладів України, а й в учбовий процес вищих медичних навчальних закладів.

Дисертацію викладено на 149 сторінках. Роботу добре ілюстровано таблицями (19), рисунками (30). Список використаної літератури налічує 185 публікацій, що займають 18 сторінок.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення**

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи та автореферату немає, проте слід відмітити, що у дисертації зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, повтори і непотрібна деталізація обстежених хворих.

Проте, ці зауваження не є принциповими і не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень бажано, щоб автор дав відповідь на наступні запитання:

1. Надайте більш детально схему СЛІТ, яку Ви застосовували у дітей з березо-харчовим синдромом.

2. Ви застосовували поетапно різні методи алергічного тестування: від опитувальника до проведення молекулярної алергодіагностики. На Вашу думку, для виявлення сенсibilізації у хворого слід застосовувати всі методи чи можна зупинитися тільки, наприклад, на опитуванні та проведенні шкірних прик-тестів?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Матвєєвої Світлани Юріївни “Оптимізація діагностики та лікування дітей з полінозом та перехресною харчовою алергією” є завершеною науково-дослідною роботою, у якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з полінозом поєднаним з перехресною харчовою алергією шляхом вивчення особливостей сенсibilізації до первинних і перехресно-реагуючих компонентів рослинних алергенів, оцінки ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

За актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційна робота Матвєєвої С.Ю. відповідає вимогам щодо дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а саме п.11 «Порядку

присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. N567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Завідувач відділення

дитячої пульмонології та алергології

Державної установи «Національний інститут

фтизіатрії та пульмонології

ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»,

доктор медичних наук, старший наук. співроб.

О.О. Речкіна

Підпис З. М. М. О. О. Речкіна  
31.05.19 засвідчую.

Заступник директора з наукової та науково-організаційної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України»  
 В.М.Мельник



вх 03.06.19р