

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Клименко В.А. на дисертаційну роботу доцента кафедри педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика **Шарікадзе Олени Вікторівни «Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика»**, яка подана до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д. 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – **педіатрія**

Актуальність обраної теми дисертації. Проблема ранньої діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань у дітей в останні десятиріччя набула актуальності у всьому світі. Це зумовлено їх значною поширеністю, рецидивним та прогресивним перебігом, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії, погіршенням якості життя пацієнтів з формуванням у подальшому такої соціально значимої патології у дорослих, як хронічні обструктивні бронхолегеневі захворювання.

Серед алергічної патології одним з найпоширеніших хронічних захворювань дитячого та підліткового віку є бронхіальна астма (БА). Особливостями перебігу цієї хронічної патології в сучасних умовах є зростання частоти її виявлення у дітей дошкільного віку. Про це свідчить низка публікацій в іноземній медичній літературі, а згідно даних ВООЗ, БА виявляють у значній кількості дітей з респіраторними скаргами, починаючи вже з перших років життя. Вказане пов'язане з несприятливим екологічним оточенням, агресивними технологіями переробки харчових продуктів, раннім припиненням природного вигодовування, широким використанням антибіотикотерапії й допоміжних репродуктивних технологій, що призводить до “омолодження” патології та погіршення прогнозу патології.

На сьогодні досягнуто значних успіхів у з'ясуванні основних ланок патогенезу БА у дітей. Доведена роль алергічних та інфекційних механізмів у розвитку захворювання. Однак, на сьогодні немає єдиної точки зору щодо особливостей сенсibiliзації дітей раннього і дошкільного віку, дебюту БА,

поєднання з алергічним ринітом та гастроінтестинальною алергією. Залишаються недостатньо вирішеними питання ранньої діагностики, прогнозування перебігу, обґрунтування і розробки принципів лікування та профілактики прогресування БА у дітей з алергічними коморбідними станами. Тому вибір теми дисертаційної роботи Шарікадзе О.В. є актуальним, цілком логічним і повністю обґрунтованим, що, безумовно, відповідає сучасним вимогам як теоретичної, так і практичної педіатрії.

Метою дослідження здобувачка обрала підвищення ефективності медичної допомоги дітям раннього і дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму з коморбідними станами шляхом визначення провідних факторів ризику розвитку, розробки алгоритму ранньої діагностики і терапії з удосконаленням та адаптацією існуючих методів, обґрунтування нових підходів до лікування і попередження прогресування захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана у відповідності з темою планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України в рамках науково-дослідної роботи: «Особливості формування захворювань алергічного генезу у дітей різного віку та можливості їх профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0111 шифр U002801) та «Особливості формування захворювань алергічного та автоімунного генезу у дітей різного віку та можливості їх профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0119 шифр U100621).

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше концептуально з позицій різних механізмів та факторів формування коморбідних алергічних станів у дітей раннього та дошкільного віку з бронхіальною астмою шляхом використання сучасних методів алергодіагностики в комплексі з оцінкою стану запальних процесів у кишечнику за допомогою визначення рівнів цитокінів у фекаліях визначено клініко-параклінічні особливості формування та перебігу алергічних захворювань, що підтверджено

виявленню вкрай важливих для даних щодо діагностики сенсibilізації та стану запального процесу у кишечнику.

Вперше розроблено концепцію ефективного лікування та профілактики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей раннього і дошкільного віку в сучасних умовах, яка полягає у визначенні факторів ризику і клінічних особливостей сучасного перебігу, застосування нових способів раннього виявлення та лікування зі створенням науково обґрунтованих алгоритмів інформативної алергодіагностики та ефективної хворобомодифікуючої терапії.

Вперше створено модель формування бронхіальної астми у дітей раннього і дошкільного віку залежно від діагностованих алергічних захворювань на першому році життя: ризик виникнення астми складає 71,4 % у випадку комбінації рецидивної бронхообструкції, алергічного риніту та атопічного дерматиту; 54,0 % при поєднанні рецидивної бронхообструкції та алергічного риніту і 53,9 % - при коморбідності харчової алергії та атопічного дерматиту.

Науково обґрунтовано і підтверджено, що використання найсучаснішого методу багатокомпонентної діагностики у дітей раннього і дошкільного віку, виявлено значні зміни профілю сенсibilізації впродовж перших 6 років життя: суттєве ($\chi^2=11,6$) зменшення гіперчутливості до харчових алергенів водночас з достовірним ($\chi^2=4,6$) її збільшенням до респіраторних алергенів. Також вперше удосконалено та адаптовано до практики в Україні методику проведення шкірного прик-тесту у дітей, починаючи з 6-ти місячного віку.

Вперше концептуально об'єднано дані щодо діагностичних можливостей молекулярної алергодіагностики та лікувально-профілактичної ефективності сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей віком 3–6 років з бронхіальною астмою і коморбідними алергічними станами: доведено значний ефект прогностичного алгоритму сублінгвальної імунотерапії у дітей, який створений на підставі визначення мажорних та мінорних компонентів інгаляційних і харчових алергенів, що підтверджено сильним кореляційним взаємозв'язком між рівнями специфічних IgE до мажорних компонентів

аероалергенів різних груп і клінічними симптомами за даними візуальної аналогової шкали ($r=0,73835$ - sIgE Der p1; $r=0,82001$ - sIgE Der p2; $r=0,5345$ - sIgE Bet v1; $r=0,6618$ - sIgE Alt a 1); доведено високий рівень безпеки сублінгвальної імунотерапії та значний її профілактичний ефект щодо суттєвого зниження у 3,4 рази частоти ГРВІ протягом року порівняно з дітьми групи контролю.

Вперше доведено, що визначення специфічних IgE до мажорних компонентів різних груп аероалергенів може слугувати лабораторним маркером ефективності сублінгвальної алерген-імунотерапії у дітей раннього та дошкільного віку.

Вперше встановлено, що у передчасно народжених дітей від матерів з алергічною патологією порівняно з дітьми від жінок без обтяженого з atopії анамнезу визначається достовірно нижчий вміст фекального IL-10 і достовірно вищі рівні IL-5, IL-13, що певним чином віддзеркалює ризик розвитку алергічного запалення в слизовій оболонці кишечника таких дітей.

Вперше доведено лікувально-профілактичну дію життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами, призначення яких достовірно впливало на позитивну динаміку загальних клінічних симптомів і специфічних імунологічних показників ($r=0,797$ - TNF- α ; $r=0,39$ - IL-5; $r=0,478$ - IL-13; $r=-0,218$ - IL-10).

Вперше науково обґрунтовано диференційовані підходи до діагностики, терапії і профілактики алергічних хвороб у дітей раннього та дошкільного віку з можливістю розробки персоніфікованих схем лікування з включенням для визначених категорій пацієнтів сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG за рахунок удосконалення алгоритму лікувально-діагностичних заходів.

Практичне значення одержаних результатів. Виходячи із сучасних поглядів на проблему ранньої діагностики, прогнозування, лікування та профілактики БА при коморбідних АЗ у дітей раннього та дошкільного віку, дослідження автора щодо розробки відповідних прогностичних та діагностичних

алгоритмів, впровадження багатокомпонентної алергодіагностики зі створенням паспорту сенсibilізації та профілактичної програми, безперечно, має прикладний характер.

З метою своєчасної діагностики бронхіальної астми з коморбідними станами у дітей перших 6 років життя запропонований до використання алгоритм їх спостереження з диференційованим підходом до діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з урахуванням наявності факторів ризику, особливостей профілю сенсibilізації та індивідуальних характеристик мікробіому кишечника, використання якого дає змогу своєчасно розробити елімінаційні заходи та призначити алерген-специфічну імунотерапію.

Задля визначення групи ризику розвитку бронхіальної астми з коморбідними станами необхідно враховувати наявність атопії в обох батьків, тютюнопаління обох батьків, низький рівень доходів сім'ї, гормональний супровід, часті респіраторні інфекції та антибіотикотерапію під час вагітності і передчасні пологи, що є показаннями для своєчасного призначення лікувально-профілактичних заходів з включенням як фармакотерапії, так і сублінгвальної імунотерапії. З метою отримання чіткої картини сенсibilізації до певних алергенів у дітей перших 6 років за наявності факторів ризику виникнення та клінічних ознак респіраторної і шкірної алергії доцільним є проведення багатокомпонентної алергодіагностики з визначенням спектру сенсibilізації дітей з метою розробки подальших лікувально-профілактичних заходів.

З метою попередження розвитку бронхіальної астми і підвищення ефективності її лікування у дітей раннього і дошкільного віку рекомендовано використання сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей, починаючи з 3-років. Для моніторингу ефекту сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії пропонується визначати рівні специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів перед початком проведення та після 3-х років такої терапії.

З метою діагностики і моніторингу активності алергічного запального процесу в кишечнику доцільно визначати рівні прозапальних (IL-5, IL-13, TNF α) і регуляторних цитокінів (IL-10) у фекаліях дітей.

Запропоновано і вже впроваджено в практику спосіб діагностики алергії з використанням швидкого та економічно вигідного методу алергодіагностики – шкірного прик-тестування у дітей, починаючи з 6-місячного віку. Задля підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей запропоновано і впроваджено в практичну діяльність дитячих закладів спосіб профілактики алергічних захворювань за допомогою включення в комплекс лікування життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами, починаючи з періоду новонародженості.

Пріоритетність отриманих дисертанткою результатів підтверджена 3 патентами України на корисну модель

Результати дослідження впроваджено в діяльність 15 дитячих лікувально-профілактичних закладів України: Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», Львівського міського дитячого алергоцентру на базі Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова, Комунального закладу «Харківська міська дитяча клінічна лікарня №19», Комунального некомерційного підприємства (КНП) Білоцерківської міської ради «Міський центр медико-санітарної допомоги № 2», КНП «Міська дитяча лікарня № 5 м. Запоріжжя», Київської міської клінічної лікарні № 2, КНП «Кіровоградська обласна дитяча лікарня», КНП «Херсонська обласна дитяча лікарня», КНП «Закарпатська обласна дитяча лікарня», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, КНП «Обласна дитяча лікарня м. Суми», Волинського обласного територіального медичного об'єднання, КНП «Київська обласна дитяча лікарня», КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1 Шевченківського району міста Києва».

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційного

дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії №1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України і кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність визначається адекватністю методичного підходу для досягнення поставленої мети роботи з чітким формулюванням завдань дослідження, що відповідають його меті, значним обсягом досліджень (1578 хворих віком від 1 місяця до 6 років, з яких 118 дітей віком 1міс.-6 років в якості груп контролю), сучасним рівнем застосованих інформативних методів дослідження (інструментальних – для оцінки функціонального стану органів дихання; різних імуноферментних, імунологічних та алергологічних методів дослідження для визначення значної кількості найсучасніших чутливих показників), ретельною відповідною статистичною обробкою отриманих даних з використанням різних варіантів математичного аналізу, детальною оцінкою результатів роботи і відповідністю отриманих даних сучасним уявленням дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірними та науково обґрунтованими. Робота виконана з дотриманням усіх вимог, норм і основних положень з питань етики, викладених у сучасних міжнародних і вітчизняних документах з біомедичних досліджень.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Роботу виконано на високому методичному і професійному рівні, викладено державною мовою на 346 сторінках, побудовано за традиційним планом і оформлено відповідно державних стандартів: містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ про клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 8 розділів власних спостережень, узагальнення результатів, 26 таблиць і 115 рисунків, 11 висновків (3ст.), 9 практичних рекомендацій (2ст.), 5 додатків. Робота ілюстрована 2 клінічними випадками. Список літератури налічує 353 джерела: кирилицею – 44, латиною – 309, що

займає 41 сторінку.

Публікації та обсяг роботи. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 34 наукові праці, з яких 1 - монографія, 16 статей - у фахових наукових виданнях України, які внесені до міжнародних наукометричних баз, 8 - в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science та Scopus, 4 - у провідних наукових виданнях інших держав, 8 одноосібних робіт. Отримано 3 патенти України на корисну модель, видано 1 навчально-методичний посібник, 1 методичні рекомендації та 1 інформаційний лист.

Характеристика роботи по розділах.

У вступі (16 с.) обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, визначено мету, завдання дослідження, наукову новизну і практичну значимість роботи, а також впровадження результатів дослідження.

Розділ I «Сучасний стан проблеми бронхіальної астми та коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку» (огляд літератури, 28 с., 10,7% від основного тексту) дає повне уявлення про стан проблеми бронхіальної астми у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань. Обговорено найсучасніші аспекти особливостей формування та розвитку БА у дітей раннього та дошкільного віку та можливості сучасної алергодіагностики у малят, а також проблемні питання лікувально-профілактичних заходів – елімінації харчових алергенів, вплив на стан мікробіому кишечника та використання алерген-специфічної імунотерапії.

Розділ II «Матеріали та методи досліджень» (18 с.) дає детальне уявлення про основні етапи і структуру роботи, групи спостереження і свідчить про коректний методологічний підхід до проведення дослідження. Добре описані усі методи дослідження. Загалом використані найсучасніші методики, які цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Значну увагу приділено статистичним методам обробки даних. Обсяг спостережень достатній.

У розділі III «Частота та предиктори формування бронхіальної астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту та харчової алергії у дітей раннього та дошкільного віку» (22 с.) наведені дані щодо анамнестичних особливостей формування БА у дітей дошкільного віку та були зроблені висновки, що предиктором розвитку захворювання є atopія та тютюнопаління в обох батьків, незадовільний матеріальний стан родини, гормональний супровід під час вагітності, антибіотикотерапія, рекурентні респіраторні захворювання на першому році життя. Єдиною, за даними дисертантки, особливістю формування коморбідності є передчасні пологи у матері

У розділі IV «Клінічна характеристика бронхіальної астми у дітей раннього та дошкільного віку з оцінкою профілю сенсibilізації дітей із використанням методів молекулярної алергодіагностики» (30 с.) дисертації висвітлено клінічну характеристику бронхіальної астми у дітей віком до 7 років з оцінкою профілю їх сенсibilізації на підставі алергічного паспорту пацієнтів. Виявлено, що з віком кількість дітей, сенсibilізованих до харчових алергенів зменшується за рахунок сенсibilізації до компонентів коров'ячого молока та яєць, а натомість збільшується спектр сенсibilізації до компонентів фруктів, бобових, горіхів і насіння за рахунок перехресних реакцій з респіраторними алергенами. Доведено, що сенсibilізація харчовими алергенами асоційована з АД, а респіраторними – з БА та АР у різних комбінаціях. Коморбідна патологія асоційована з БА найчастіше мала місце у дітей старшої вікової групи на тлі сенсibilізації до харчових у поєднанні з ко- та полісенсibilізацією різними групами пилоквих алергенів. Дослідження ALEX можна використовувати для ефективного прогнозування формування БА та тяжкої коморбідної алергічної патології навіть у віці 1- 3 років.

Розділ V «Клінічна ефективність і безпечність проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії різними групами респіраторних алергенів у дітей дошкільного віку» (43 с.) містить дані роботи щодо клінічної ефективності і безпечності проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ)

різними групами респіраторних алергенів у дітей дошкільного віку. Доведено високу терапевтичну профілактичну ефективність сублінгвальної АСІТ впродовж 3 років лікування, а також її безпечність та добру переносимість.

Розділ VI «Оцінка ефективності проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії різними групами респіраторних алергенів у дітей раннього та дошкільного віку за даними діагностичних методів *in vivo* та *in vitro*» (29 с.) присвячений оцінці ефективності проведення сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії різними групами респіраторних алергенів у дітей дошкільного віку за даними діагностичних методів *in vitro* та *in vivo*. Виявлено високу терапевтичну профілактичну ефективність сублінгвальної АСІТ впродовж 3 років лікування з достовірним зменшенням рівнів мажорних компонентів різних груп пилоквих алергенів, що корелювало з динамікою клінічних проявів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Виявлено також позитивну динаміку шкірних прик-тестів, однак без кореляції з клінічною симптоматикою захворювання, що свідчить про неможливість використання цього тесту, як єдиного об'єктивного маркера АСІТ.

У розділі VII «Особливості формування алергічної патології в залежності від стану мікробому кишківника та можливості синбіотиків в профілактиці розвитку бронхіальної астми та коморбідних алергічних станів у дітей раннього віку» (30 с.) виявлено, що діти, які народилися передчасно від здорових матерів та матерів з АЗ мали високий ризик формування гастроінтестинальних розладів та алергії. Доведено, що визначення рівнів цитокінів у копрофільтратах дитини є неінвазивним і нетравматичним методом прогнозування розвитку гастроінтестинальних та алергічних порушень, в т.ч. харчової алергії. Дисертанткою з'ясовано, що у недоношених дітей, які отримували пробіотичний штам LGG разом з пребіотиком, зменшувались прояви харчової алергії, що є підставою для рекомендації включення пробіотиків у відповідні рекомендації щодо профілактики алергії.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (30 стор.) автор

ретельно оцінює та узагальнює результати роботи, змістовно і доказово пояснює найважливіші факти і положення, формулює шляхи подальших досліджень.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і завданням роботи, впливають із суті дисертації, мають вагоме теоретичне і практичне значення.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в достатньому обсязі відтворює матеріали і результати роботи, відповідає останнім вимогам Департаменту акредитації кадрів вищої кваліфікації та ліцензування МОН України.

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

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису та оформлення дисертації немає.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Чим обґрунтоване Ваше призначення АСІТ дітям з 3-х років?
2. За якими критеріями Ви визначали показання до проведення АСІТ у дітей дошкільного віку?
3. Чи вважаєте Ви за потрібне і доцільне у всіх дітей з підозрою на алергічну патологію визначати рівень загального імуноглобуліну Е?
4. З якого віку можна створити паспорт сенсibilізації дитини і як це може допомогти лікарю первинної ланки охорони здоров'я?
5. У чому сутність визначення цитокінів у фекаліях і чому були вибрані передчасно народжені діти?

ВИСНОВОК:

Дисертація Шарікадзе Олени Вікторівни «Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика» є самостійним завершеним дослідженням, в якому є нові науково обґрунтовані дані та опрацьовані розробки, що в сукупності розв'язують і дають нове вирішення актуальної проблеми педіатрії та дитячої алергології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму на підставі вивчення факторів ризику, розробки алгоритму ранньої діагностики та обґрунтованих підходів до лікування і попередження прогресування захворювання і відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого

Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів №656 від 19 серпня 2015 року, № 1159 від 30 грудня 2015 року, № 567 від 27 липня 2016 року, № 943 від 20 листопада 2019 року) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10. – «Педіатрія».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри
пропедевтики педіатрії
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



В.А. Клименко

Підпис проф. Клименко В.А. засвідчую

Секретар Вченої Ради Харківського
національного медичного університету
кандидат медичних наук, доцент



Д.П. Перцев