

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, головного наукового співробітника відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»

Уманець Тетяни Рудольфівни на дисертаційну роботу

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 в усьому світі. Це обумовлено їх значною поширеністю, рецидивним та прогресивним перебігом, толерантністю до загальноприйнятих методів терапії, погіршення якості життя пацієнтів з формуванням в 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 інвалідизуючої 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. Це 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, в теперішній час існують лише поодинокі

дослідження щодо особливостей сенсibilізації дітей раннього і дошкільного віку, дебюту БА, коморбідної патології серед даного контингенту дітей. Залишаються недостатньо вирішеними питання ранньої діагностики, прогнозування перебігу, обґрунтування і розробки принципів лікування та профілактики прогресування БА у дітей з алергічними коморбідними станами.

Враховуючи існуючу недосконалість у вирішенні даної проблеми, дисертаційну роботу Шарікадзе О.В. яка мала на меті підвищити ефективність медичної допомоги дітям раннього і дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму з коморбідними станами шляхом визначення провідних факторів ризику розвитку, інформативності імунологічних та алергологічних методів дослідження для оптимізації персоніфікованої тактики лікувально-профілактичних заходів із застосуванням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG у комплексі з фруктолігосахаридами, можна вважати актуальною та своєчасною.

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 імен 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). Дисертантка була відповідальним виконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у отриманні нових наукових даних, які стосуються поширеності, факторів ризику та сучасних особливостей формування коморбідних алергічних станів у дітей раннього та дошкільного віку з БА.

Вперше створено модель прогнозу розвитку БА у дітей раннього і дошкільного віку залежно від наявності алергічних захворювань на першому році життя. Доведено, що ризик виникнення БА складає 71,4 % у випадку комбінації рецидивної бронхообструкції, алергічного риніту та atopічного дерматиту; 54,0 % при поєднанні рецидивної бронхообструкції та алергічного риніту і 53,9 % - при коморбідності харчової алергії та atopічного дерматиту.

Вперше вивчено профіль сенсibiliзації дітей раннього віку з алергічними проявами із застосуванням багатокомпонентної молекулярної алергологічної діагностики та встановлено зв'язок з розвитком БА та її коморбідними станами.

Вперше вивчена інформативність шкірного прик-тесту з різними групами алергенів у дітей з 6 місячного віку.

Науково обгрунтовано доцільність, ефективність та безпечність сублінгвальної АСІТ з алергенами різних груп у дітей віком 3-6 років. Вперше доведено, що визначення специфічних IgE до мажорних компонентів різних груп аероалергенів у дітей раннього та дошкільного віку з БА в динаміці лікування методом АСІТ є лабораторним маркером ефективності.

На підставі вивчення вмісту прозапальних та регуляторних цитокінів в копрофільтратах передчасно народжених дітей від матерів з алергічною патологією порівняно з дітьми від жінок без обтяженого з atopії анамнезу вперше визначено неінвазивні біомаркери алергічного запалення в слизовій оболонці кишечника, що дозволило встановити групи ризику з розвитку алергічних захворювань серед даної категорії дітей.

Доведена ефективність застосування життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами у дітей груп ризику щодо розвитку алергічних захворювань та хворих з харчовою алергією за рахунок формування імунологічної толерантності шляхом нормалізації кишкової мікрофлори, балансу продукції про- та протизапальних цитокінів.

Науково обгрунтовано доцільність диференційованого підходу до призначення лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього та дошкільного

віку з БА із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії і синбіотика на основі *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Практичне значення одержаних результатів.

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям перших 6 років життя розроблена та запропонована в практику охорони здоров'я прогностична модель формування бронхіальної астми з урахуванням факторів ризику, коморбідних алергічних захворювань на першому році життя, молекулярного профілю сенсibilізації та характеристик мікробіому кишечника.

На підставі катамнестичних спостережень обстежених дітей встановлено групи ризику розвитку бронхіальної астми з коморбідними станами та визначено їх вірогідні предиктори, що дозволяє своєчасно призначити лікувально-профілактичні заходи з включенням фармакотерапії та сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії.

Для діагностики алергенних тригерів алергічних захворювань у дітей раннього віку запропоновано та впроваджено в практику охорони здоров'я проведення шкірного прик-тестування у дітей, починаючи з 6-місячного віку.

Для підвищення ефективності елімінаційних заходів та алерген-специфічної імунотерапії запропоновано призначення компонентної алергологічної діагностики.

З метою попередження розвитку бронхіальної астми у дітей 3 років з алергічними коморбідними захворюваннями рекомендована для впровадження в дитячу алергологічну практику сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія, а для моніторингу її ефективності - визначення специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів.

Для діагностики і моніторингу активності алергічного запального процесу в кишечнику у дітей раннього віку обґрунтована доцільність визначення прозапальних (IL-5, IL-13, TNF α) і регуляторних цитокінів (IL-10) у копрофільтратах.

Для підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей запропоновано і впроваджено в практичну діяльність дитячих закладів спосіб профілактики алергічних захворювань із застосуванням життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) у комплексі з фруктоолігосахаридами, починаючи з періоду новонародженості.

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 від 1 місяця до 6 років в якості груп контролю), сучасним рівнем застосованих інформативних методів дослідження (інструментальних – для оцінки функціонального стану органів дихання; імунологічних та алергологічних методів дослідження), 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

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 розділів, оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації:

Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 346 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, додатків. Список літератури налічує 353 джерел, які включають вітчизняні та закордонні публікації.

У вступі чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення, представлено впровадження у заклади охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, публікації за темою дисертаційного дослідження.

Розділ I «Сучасний стан проблеми бронхіальної астми та коморбідних станів у дітей раннього та дошкільного віку» дає повне уявлення про стан проблеми бронхіальної астми у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань. Представлено найсучасніші аспекти особливостей формування БА та можливості сучасної алергодіагностики у дітей раннього та дошкільного віку, а також проблемні питання лікувально-профілактичних заходів – елімінації харчових алергенів, вплив на стан мікробіому кишечника та використання алерген-специфічної імунотерапії.

В розділі II «Матеріали та методи досліджень» дисертантом наведено загальну характеристику хворих груп спостереження, основні етапи і структуру роботи, та застосовані методи дослідження. Використані методи дослідження є сучасними та адекватними, які цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Значну увагу приділено статистичним методам обробки даних. Обсяг спостережень достатній.

В розділі III «Частота та предиктори формування бронхіальної астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту та харчової алергії у дітей раннього та дошкільного віку» наведені дані щодо анамнестичних особливостей формування БА у дітей дошкільного віку. Автором встановлено, що предикторами розвитку захворювання були наявність atopії та тютюнопаління в обох батьків, незадовільний матеріальний стан родини, гормональний супровід під час вагітності, антибіотикотерапія, рекурентні респіраторні захворювання на першому році життя. Єдиною особливістю формування коморбідної БА у обстежених дітей визначено передчасні пологи у матері.

Розділ IV, який включає 4 підрозділи, присвячений клінічній характеристиці бронхіальної астми у дітей різних груп спостереження та оцінці профілю сенсibilізації за допомогою методів шкірної та молекулярної алергологічної діагностики. Визначено, що з віком кількість дітей сенсibilізованих до харчових алергенів за рахунок сенсibilізації до компонентів коров'ячого молока та яєць зменшується, 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 atopічним дерматитом (АД), а респіраторними – з БА та алергічним ринітом (АР) у різних комбінаціях. Коморбідна БА частіше визначалась у дітей старшої вікової групи на тлі сенсibilізації до харчових у поєднанні з ко- та перехресною полісенсibilізацією різними групами пилоквих алергенів. Автором встановлена пряма кореляційна залежність між віком дітей та сенсibilізацією до основних мажорних білків різних груп алергенів. Доведено, що визначення профілю сенсibilізації із застосуванням багатокомпонентної молекулярної алергологічної діагностики в ранньому віці дозволяє прогнозувати формування БА та тяжкої коморбідної алергічної патології.

В розділі V наведено клінічну ефективність і безпечність сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) різними групами респіраторних алергенів у дітей дошкільного віку. Доведено високу терапевтичну ефективність

сублінгвальної АСІТ з кліщовими, пилковими, епідермальними алергенами та алергеном альтернативі через 3 роки лікування, а також її безпечність та добру переносимість.

В розділі 6 представлена ефективність АСІТ різними групами респіраторних алергенів у дітей раннього та дошкільного віку за даними шкірного алергологічного тестування та специфічних IgE до мажорних протеїнів причинних алергенів. Встановлено вірогідне зменшення як папули при шкірному тестуванні так і рівнів IgE до мажорних компонентів різних груп пилкових алергенів в динаміці спостереження протягом 3 років лікування, що корелювало з регресом клінічних проявів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Дисертанткою доведено відсутність вірогідної кореляції між даними шкірного тестування кліщовими алергенами з клінічною симптоматикою захворювання, що свідчило про неможливість використання цього тесту, як єдиного об'єктивного маркера АСІТ.

Розділ 7 присвячений вивченню особливостей формування алергічної патології в залежності від стану мікробіоти кишківника та ефективності синбіотиків в профілактиці розвитку бронхіальної астми та коморбідних алергічних станів у дітей раннього віку. Автором встановлено, що діти, які народилися передчасно від здорових матерів та матерів з алергічними захворюваннями мали високий ризик формування гастроінтестинальних розладів та харчової алергії. Доведено, що визначення рівнів цитокінів у копрофільтратах дитини є неінвазивним методом прогнозування розвитку гастроінтестинальних та алергічних порушень. Дисертанткою визначено, що у недоношених дітей, які отримували пробіотичний штам *Lactobacillus rhamnosus* GG у комплексі з фруктолігосахаридами, вірогідно зменшувались клінічні прояви харчової алергії, що стало підставою для рекомендації застосування даної комбінації симбіотика для профілактики формування алергії.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проводиться детальний аналіз та співставлення отриманих результатів з даними літератури.

Одержані дисертантом результати стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій.

Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту роботу і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

В практичних рекомендаціях вказано на доцільність застосування розробленого автором алгоритму спостереження дітей раннього та дошкільного віку з урахуванням визначених факторів ризику БА, результатів алергологічного обстеження, включаючи визначення прозапальних і регуляторних цитокінів у копрофільтратах, а також запропоновано раннє призначення симбіотику у дітей груп ризику та АСІТ у дітей з алергічною патологією.

Список використаних літературних джерел та 5 додатків оформлено у відповідності до сучасних вимог. Список літератури налічує 353 джерела: кирилицею – 44, латиною – 309, що займає 41 сторінку.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

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.

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

Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. Але, на жаль, в дисертації є окремі недоліки: наявні орфографічні та стилістичні помилки, некоректність назв рисунку 4.14 та таблиці 4.4; враховуючи вивчення ефективності АСІТ за різними показниками доцільно було б об'єднати 5 і 6 розділи.

Відмічені недоліки не впливають на зміст, наукову і практичну цінність дисертації.

Для дискусії дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Враховуючи існування різних підходів до вибору ініціального методу алергодіагностики, який метод за Вашими даними є найбільш чутливим у дітей раннього віку?
2. Чи вважаєте Ви доцільним у всіх дітей з підозрою на алергічну патологію визначати рівень загального імуноглобуліну Е?
3. Чим обгрунтований вибір передчасно народжених дітей для включення у дослідження?
4. Чи є загальноприйнятим в науковій літературі термін «паспорт сенсibilізації»? Чи доцільно його використовувати, враховуючи встановлені Вами особливості зміни профілю сенсibilізації обстежених дітей?
5. За якими критеріями Ви визначали показання до проведення АСІТ у дітей дошкільного віку?

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Шарікадзе Олени Вікторівни “Бронхіальна астма та коморбідні стани у дітей: діагностика, лікування та профілактика” є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми педіатрії та дитячої алергології – підвищення ефективності медичної допомоги дітям раннього та дошкільного віку, хворим на бронхіальну астму на підставі вивчення факторів ризику розвитку, розробки підходів до ранньої діагностики із застосуванням комплексу імунологічних та алергологічних методів дослідження, оптимізації персоніфікованої тактики лікувально-профілактичних заходів із застосуванням сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії та пробіотичного штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG у комплексі з фруктолігосахаридамию.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, які пред’являються до докторських дисертацій, а її автор гідний присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Головний науковий співробітник відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України»,
експерт робочої групи МОЗ України
зі спеціальності «дитяча алергологія»,
доктор медичних наук



 Т.Р. Уманець

Підпис засвідчую, вчений секретар
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук’янової НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

 В.С. Березенко

05.02.2017

08.11.2017