

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора, завідуючого відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» Шадріна Олега Геннадійовича на дисертаційну роботу Буратинської Антоніни Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей», поданої до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №11 від 28.12.2022) та Наказу ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» №2.5-33/1/112 від 30.12.2022, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації не викликає сумнівів. За останнє десятиріччя відмічається неухильне зростання алергічної патології, на яку нині страждає близько 15-25 % дитячої популяції. Спостерігається значне її «омолодження» і тенденція до почастішання тяжких клінічних форм, резистентних до традиційних методів лікування. У різних країнах світу показники захворюваності на бронхіальну астму (БА) різні і складають до 18 %, а за статистичними даними МОЗ України серед дітей впродовж останніх років, розповсюдженість БА коливається в межах 0,60-0,56 %, що свідчить про проблему гіподіагностики захворювання.

Більш тяжкий перебіг БА і нижчий рівень контролю її симптомів виявляється у дітей із наявністю супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Одним з найбільш поширених коморбідних станів у дітей з БА є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яка реєструється від 16,9 % до

80 % хворих. ГЕРХ може сприяти запальним процесам дихальних шляхів, шляхом стимуляції сенсорного нерву, синергічним взаємодіям між стравохідними ноцицепторами та сенсорними нервами дихальних шляхів із подальшим вивільненням тахікінінів у дихальні шляхи. Внаслідок мікроаспірації шлункового вмісту відбувається пошкодження тканини дихальних шляхів із наступним розвитком запального процесу. Отже проблема поєднаного перебігу БА та ГЕРХ у хворих привертає значну увагу фахівців у всьому світі, при цьому відмічається, що сучасні рекомендації стосуються БА та ГЕРХ окремо та не враховують взаємообтяжуючого перебігу обох захворювань. У зв'язку з цим, обрана дисертантом тема безумовно є актуальною, а висвітлена наукова проблема потребує всебічного дослідження.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Розробка методів діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з еозинофільним езофагітом» (номер державної реєстрації 0119U000142).

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 177 пацієнтів віком 6-17 років. У всіх хворих ретельно вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювань, а також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Застосування високоінформативних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та

високий рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

### **Новизна досліджень та отриманих результатів**

Автор довів, що перебіг БА поєднаної з ГЕРХ у дітей супроводжується більш вираженими запальними змінами в дихальних шляхах, що тяжкий перебіг БА у дітей та тривале застосування фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з бронхолітиками тривалої дії підвищує ризик формування ГЕРХ з езофагітом, показав відмінності у профілі сенсibiliзації дітей з БА поєднаною з ГЕРХ.

Вперше визначено, що патоморфологічні ознаки запального процесу при ГЕРХ залежать від ступеню тяжкості бронхіальної астми, а запальний інфільтрат біоптатів слизової стравоходу у хворих з поєднаною патологією характеризується еозинофільним типом запалення і корелює з еозинофілією індукованого мокротиння.

Автором встановлені імуногістохімічні маркери ГЕРХ з езофагітом у дітей з БА. Доведено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, інтенсивність яких залежала від тяжкості БА, визначена тривалість та ефективність застосування ІПП у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ в залежності від тяжкості перебігу БА.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Автором розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-опитувальник вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та визначено вірогідні фактори ризику у хворих на БА.

Доведена необхідність проведення у хворих на БА фіброєзофагогастроуденоскопії з оцінкою біоптатів слизової стравоходу, імуногістохімічних маркерів та дослідження індукованого мокротиння, запропоновано алгоритм ведення даної категорії дітей.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Результати проведених досліджень впроваджено в практику Комунального підприємства «Криворізької міської клінічної лікарні №8 Криворізької міської ради, педіатричного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» м.Києва, відділення дитячої пульмонології та алергології «Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського НАМН України м.Києва, Комунального некомерційного підприємства «Дитячої клінічної лікарні №9 Подільського району м.Києва», дитячого стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої лікарні №5 Запорізької міської ради, педіатричного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої клінічної лікарні м.Львова», Амбулаторії ЗП-СМ №8 Комунального некомерційного підприємства «Центру первинної медико-санітарної допомоги №2» Подільського району м.Києва, ТОВ «Красилівського медичного центру «АГАПТ», Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої клінічної лікарні №19» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Міської дитячої поліклініки №23» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Центру первинної медико-санітарної допомоги №1» Голосіївського району м.Києва.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційна робота написана українською мовою на 197 сторінках друкованого тексту, має в своєму складі анотацію, перелік умовних позначень, вступ, аналітичний огляд літератури, дизайн дослідження, матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел та додатки.

Дисертація проілюстрована 18 таблицями та 15 рисунками. Список літератури містить 244 джерела, з них 185 латиницею та 59 кирилицею.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання для її досягнення, приведено наукову

новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації та публікацію результатів у наукових працях.

**У розділі «Огляд літератури»** відображено основні досягнення останніх років з даної теми. Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми.

**Другий розділ** дає повне уявлення дизайну та методології дослідження. Дисертантом використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів.

**«Клінічна характеристика обстежених дітей».** Вивчені анамнестичні дані та дані анамнезу відносно алергічних чи хронічних супутніх захворювань. Автору вдалося виділити фактори ризику формування бронхіальної астми, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, визначити особливості сенсibilізації до білків респіраторних та харчових алергенів, клінічного перебігу бронхіальної астми, функції зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою, поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

**Четвертий розділ «Патоморфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу та бронхів»** - один з найбільш вагомих досягнень дисертанта. Автор систематизував дані ендоскопічної картини, проаналізував основні морфологічні ознаки, показав, що патоморфологічні ознаки запального процесу слизової стравоходу дітей з БА поєднаною з ГЕРХ та езофагітом характеризуються еозинофільним типом і залежать від ступеню тяжкості захворювання, а характерною патоморфологічною ознакою визначено дисхроноз, який характеризується вогнищевою гіпотрофією паралельно з фокальною гіперплазією базального шару. Особливостями експресії маркерів запального

процесу слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та езофагітом і БА тяжкого перебігу встановлено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, що свідчить про проліферативну активність епітелію стравоходу та можливий вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу. Автор показав, що у обстежених дітей реєструвався більш виражений запальний процес нижніх дихальних шляхів, який характеризувався перевагою еозинофільного типу запалення зі зменшенням незмінених епітеліальних клітин та макрофагальною реакцією, на відміну від дітей з ізольованим перебігом БА та ГЕРХ.

**П'ятий розділ** здобувач присвятив обґрунтуванню та вивченню ефективності лікувально-профілактичного комплексу у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Автор показав, що більшість дітей з БА та ГЕРХ чутливі до ІПП. У більшості дітей з нетяжкою БА та ГЕРХ призначення омепразолу дозволило досягти повного регресу симптомів езофагеальної дисфункції через 4 тижні, а повного контролю БА - через 8 тижнів спостереження. Діти з тяжким перебігом БА потребували 8-тижневого курсу омепразолу для контролю симптомів ГЕРХ та БА. Вагомим здобутком дисертаційного дослідження є розроблений алгоритм для обстеження дітей з БА.

Висновки та практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За даними дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 2 оглядові статті, 6 оригінальних статей, 10 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, в тому числі з міжнародною участю, отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір та 1 рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Із усіх статей 1 стаття опублікована у журналі, який

індексується у Scopus та 2 статті - у журналах, які індексуються у Web of Science, 5 статей - у фахових наукових виданнях, рекомендованих Департаментом атестації кадрів МОН України.

### **Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Буратинської А.А. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципові зауваження до змісту та розділів дисертації відсутні.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чи були відмінності в симптоматиці ГЕРХ та БА при наявності коморбідності та без неї?
2. Чи мали діти з ГЕРХ екстраезофагеальні симптоми? Які зміни (якщо вони були) в індукованому мокротинні у дітей з ГЕРХ?
3. Який механізм дії ІПП? Чому для проведення лікування був обраний саме омепразол?

### **Відповідність дисертації спеціальності і профілю спецради.**

Дисертація Буратинської Антоніни Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання педіатрії щодо оптимізації діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей, що має істотне значення для галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія». Основні наукові результати роботи висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Буратинської Антоніни Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у дітей» повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії, затверджених Наказом МОН України від 12.01.2017 р. №40, а її автор Буратинська Антоніна Анатоліївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Завідуючий відділення проблем харчування  
та соматичних захворювань дітей раннього віку  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН  
України», доктор медичних наук,  
професор

О.Г. Шадрін

Підпис засвідчую, вчений секретар ДУ «Інститут  
педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»,  
кандидат медичних наук



О.О. Мірошников