

## ВІДГУК

офіційного опонента - доктора медичних наук, доцента, в.о. директора інституту післядипломної освіти на післядипломного безперервного розвитку НУОЗ України імені П. Л. Шупика Шарікадзе Олени Вікторівни 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 дослідження.

Поширеність та особливості перебігу алергічних захворювань (АЗ) впливають на той факт, що ця патологія залишається не тільки медичною, але і соціальною проблемою у світі. Сучасні статистичні дані свідчать, що на АЗ страждає кожен п'ятий житель земної кулі (<https://www.webmd.com/allergies/allergy-statistics>). Крім того, зберігається тенденція збільшення числа поєднаних форм алергічної патології, що обумовлює більш тяжкий їх перебіг.

Бронхіальну астму в даний час визначають як «хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, пов'язане з їх гіперактивністю, що призводить до повторних епізодів свистячого дихання, задишки, стиснення в грудях і кашлю, особливо вночі або рано вранці. До тепер астма вважається невиліковним захворюванням, але завдяки сучасним методам лікуванням та самоконтролю вона може мати повністю контрольований перебіг. Розвиток астми у дитячому віці, наявність підтвердженої сенсibiliзації, а також супутня патологія часто свідчать про тяжкість перебігу та розглядаються, як додаткові фактори ризику розвитку

ускладнень. Сьогодні, виявлення супутніх захворювань, є невід'ємною складовою частиною діагностики та лікування астми.

Ураження шлунково-кишкового тракту у поєднанні з бронхіальною астмою у дітей не тільки займають значне місце у структурі коморбідної патології, вони також сприяють розвитку загострень та неконтрольованому перебігу астми у дітей (Антипкін Ю.Г. із спіавт., 2019). Серед таких уражень гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займає особливе місце. Це, насамперед, пов'язано з тим, що астма і ГЕРХ можуть мати подібні симптоми в дитинстві, такі як нічний кашель, стиснення в грудях і дискомфорт, спричинений фізичними навантаженнями, що ускладнює діагностичний пошук та встановлення остаточного діагнозу ГЕРХ. У клінічній картині ГЕРХ у дітей та підлітків частіше зустрічається кашель та інші респіраторні ніж типова скарга стравоходу на печію, як у дорослих.

За останні 30 років кілька досліджень оцінювали поширеність ГЕРХ у дітей з астмою. За даними різних авторів БА збільшує ризик формування ГЕРХ в 5,6 разів, а її поширеність в даній категорії дітей коливається від 47,5 до 90 %. Також існують наукові дані про можливість поєданого перебігу ГЕРХ, астми та еозинофільного езофагіту (ЕЕ), поширеність якого у пацієнтів з ГЕРХ становить 3,2 %. Деякі автори вважають ЕЕ пізньої маніфестацією «алергічного маршу» та пов'язують його з тяжким перебігом БА у дорослому віці.

В останні роки погляди на патогенез ГЕРХ змінилися – розвиток запалення слизової оболонки стравоходу опосередкований певними цитокінами, а не дією соляної кислоти та пепсину. Серед можливих механізмів розвитку патології стравоходу при астмі розглядають також вплив інгаляційних та харчових алергенів, що спричиняють еозинофільний запальний процес на слизових шлунково-кишкового тракту. Системність алергічного запалення з залученням не тільки слизових респіраторного тракту, але і слизових шлунково-кишкового тракту, негативно впливає на клінічний перебіг захворювань, погіршує результати лікування та їх прогноз.

Незважаючи на наявність досліджень, в яких розглядається проблема поєднання ГЕРХ та астми, немає сучасних рекомендацій, які враховували б особливості лікування пацієнтів із поєднаною патологією. Залишаються відкритими питання використання препаратів інгібіторів протонної помпи для забезпечення контролю астми для пацієнтів із наявною ГЕРХ.

Тому, враховуючи наявність суперечливих та остаточно не визначених питань, щодо тривалості та ефективності застосування інгібіторів протонної помпи у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ дисертаційну роботу Буратинської Антоніни Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у дітей», яка мала на меті підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою шляхом вивчення особливостей формування, клінічного перебігу, запального процесу дихальних шляхів та слизової стравоходу, оцінки ефективності інгібітору протонної помпи, можна вважати актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи 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). Дисертант була співвиконавцем зазначеної роботи.

#### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.**

Доведено, що тяжкий перебіг БА у дітей та тривале застосування фіксованої комбінації інгаляційного глюкокортикостероїду з бронхолітиками тривалої дії підвищує ризик формування ГЕРХ з езофагітом.

Вперше доведено, що перебіг бронхіальної астми поєднаної з ГЕРХ у дітей супроводжується більш вираженими запальними змінами в дихальних шляхах, які асоціюються зі змінами функції зовнішнього дихання, а саме переважно обструктивним типом вентиляційної недостатності та вищими показниками зворотності обструкції.

Вперше встановлені відмінності у сенсibilізаційному профілі дітей з бронхіальною астмою поєднаною з ГЕРХ. Доведено перевагу полісенсibilізації та вірогідно частішу сенсibilізацію до пилкових алергенів групи PR-10 молекул з високою перехресною харчовою сенсibilізацією.

Вперше визначено, що у всіх дітей з БА перебіг ГЕРХ супроводжується катаральним езофагітом та в 3,45 % еозинофільним езофагітом, а патоморфологічні ознаки запального процесу залежать від ступеню тяжкості бронхіальної астми.

Вперше оцінено три групи гістологічних змін слизової стравоходу у дітей з ГЕРХ та езофагітом в поєднанні з та без БА. Встановлено, що запальний інфільтрат біоптатів слизової стравоходу у хворих з поєднаною патологією характеризується еозинофільним типом запалення і корелює з еозинофілією індукованого мокротиння ( $r=0,53$ ).

Вперше встановлені імуногістохімічні маркери ГЕРХ з езофагітом у дітей з БА. Доведено підвищену експресію антигену Ki-67 та IgE, інтенсивність яких залежала від тяжкості БА і свідчило про вклад IgE-залежного механізму в запальному процесі слизової стравоходу.

Вперше визначена тривалість та ефективність застосування ІПП у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ в залежності від тяжкості перебігу БА.

#### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання щодо перинатальних факторів ризику, особливостей перебігу БА на розвиток ГЕРХ у дітей з БА, що має значну теоретичну цінність для науково-освітньої галузі.

#### **Практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Для удосконалення надання медичної допомоги дітям шкільного віку з БА розроблено та запропоновано в практику охорони здоров'я анкету-опитувальник вивчення поширеності і факторів ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та визначено вірогідні фактори ризику.

З метою покращення ранньої діагностики запальних змін в слизовій нижніх дихальних шляхів та стравоходу у дітей з БА та симптомами ГЕРХ доведена

доцільність проведення комплексу діагностичних заходів, які включають фіброезофагогастродуоденоскопію з оцінкою клітин запального інфільтрату біоптатів слизової стравоходу, імуногістохімічних маркерів та дослідження індукованого мокротиння.

Для підвищення ефективності лікування дітей з БА поєднаною з ГЕРХ розроблено та запропоновано алгоритм ведення даної категорії дітей, що дозволило оптимізувати базисну терапію із застосуванням альтернативної схеми відповідно кроку лікування та ІПП.

У дітей з БА поєднаною з ГЕРХ доведена клінічна ефективність лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням ІПП на контрольованість захворювань.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

В роботі використані сучасні методи дослідження, які здатні повною мірою вирішити поставлені завдання і свідчать про високий методичний та науковий рівень роботи. Робота виконана на достатній кількості випадків: у дослідження було включено загалом 177 дітей віком 6-17 років, серед яких 79 дітей з БА поєднаною з ГЕРХ, у 29 дітей виконано ФЕГДС з біопсією.

Вибір методів статистичної обробки отриманих результатів відповідає поставленим завданням дослідження, враховує характеристики та особливості вибірок.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовано впливають із аналізу отриманих результатів дослідження.

Дисертація виконана згідно правил ICH GCP, Гельсінкської декларації (2008 р.) і Конвенції про захист прав і гідності людини у разі участі її у біомедичних дослідженнях, де вона виступає їх об'єктом.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.**

За темою 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.

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.

### **Оцінка оформлення та змісту 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, із них 185 латиницею та 59 кирилицею.

Правильний методичний підхід, високий рівень проведених досліджень цілком позитивно характеризує дисертаційну роботу Буратинської А.А.

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.

*Розділ 1* «Огляд літератури» присвячений сучасним уявленням про формування та клінічний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з бронхіальною астмою. Представлено сучасні механізми розвитку ГЕРХ, імунологічні особливості, роль сенсibiliзації інгаляційними та харчовими алергенами у розвитку коморбідної патології – бронхіальної астми та ГЕРХ, підходи до діагностики та лікування даної категорії дітей.

Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми дисертаційного роботи.

У *розділі 2* «Матеріал та методи досліджень» наведені групи спостереження, основні етапи і структура роботи, що свідчить про виважений методологічний підхід до проведення дослідження. Обсяг використаних методів дослідження та

статистичної обробки одержаних результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам.

**Розділ 3** В підрозділі 3.1 представлено результати анкетування дітей та вивчення перинатальних факторів ризику БА, що поєднана з ГЕРХ. Автором встановлено, що вірогідними факторами ризику розвитку астми були загроза переривання вагітності та надмірна вага при народженні, а також наявність обтяженого алергічного анамнезу у родині. Достовірним фактором ризику формування ГЕРХ у дітей з БА виявилася реакція гіперчутливості на їжу (білки коров'ячого молока, куряче яйце) на першому році життя.

У підрозділі 3.2 представлено клініко-параклінічну характеристику обстежених дітей раннього віку з БА у поєднанні з ГЕРХ. Дисертантом визначено, що в структурі супутніх алергічних захворювань у дітей із поєднаною патологією на відміну від пацієнтів із ізольованою БА, частіше зустрічався atopічний дерматит (37 (46,84 %),  $p_{1,2}=0,034$ ). У дітей з астмою у поєднанні з ГЕРХ та з ізольованим перебігом частіше відмічалася реакція гіперчутливості на їжу (59 (74,68 %) і 14 (43,75 %),  $p_{1,2}=0,002$ ), в порівнянні з дітьми групи 3 (6 (16,67 %),  $p_{1,3}=0,00$ ,  $p_{2,3}=0,014$ ). Автор провів аналіз симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, який довів, що серед дітей групи 1 віком 6-11 років вірогідно частіше відмічалися біль в епігастральній ділянці черевної порожнини ( $p=0,017$ ), відчуття харчової пробки ( $p=0,036$ ), а в пацієнтів віком 12-17 років – печія ( $p=0,0003$ ).

Результати проведеної ФЕГДС, довели наявність катарального езофагіту у дітей 1 та 3 групи із наявними симптомами з боку ШКТ. У 3 (3,8 %) хворих групи 1 та у 1 (2,8 %) дитини групи 3 ГЕРХ поєднувалася з недостатністю кардії.

Підрозділ 3.3, присвячений вивченню особливостей сенсibilізації до білків респіраторних та харчових алергенів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Доведено, що за даними шкірного тестування у дітей обох груп найчастіше виявлялась сенсibilізація до кліщів домашнього пилу та до епідермісу kota. У полісенсibilізованих дітей дисертант використовував метод багатокомпонентної алергодіагностики і найчастіше у дітей обох груп визначалася сенсibilізація до епідермального алергену kota (Fel d 1) і

до молекули алергену тимофіївки (Phl p 1, 6). Серед обстежених дітей з БА доведено перевагу полісенсibilізації та вірогідно частішу сенсibilізацію до пилоквих алергенів групи PR-10 молекул з високою перехресною харчовою сенсibilізацію.

У підрозділі 3.4 представлено результати дослідження функціонального стану дихальної системи у дітей з БА, поєднаною з ГЕРХ. Проведені автором дослідження показали, що середньостатистичні показники функції зовнішнього дихання у дітей з легким/середньо-тяжким перебігом БА незалежно від супутнього ГЕРХ входили в діапазон нормальних значень та не відрізнялися між собою.

У розділі 4 автором представлено патоморфологічні та імуногістохімічні особливості слизової оболонки стравоходу та бронхів у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

У підрозділі 4.1 дисертантом відображено результати вивчення гістологічних ознак та імуногістохімічних маркерів запалення слизової оболонки стравоходу показниками у дітей з індукованою білками їжі алергічною ентеропатією. За даними гістологічного дослідження біоптатів слизової стравоходу дітей з ГЕРХ було виявлено три групи порушень, які визначались у дистальному відділі: епітеліальне пошкодження, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація та зміни в *lamina propria* («сосочків»). Встановлено, що експресія антигену Ki-67 суттєво відрізнялась у дітей з БА тяжкого перебігу (ї визначена як дуже виразна в ядрах багат шарового епітелію стравоходу порівняно з слабкою експресією даного маркеру у дітей без БА групи. Також у дітей із тяжким перебігом БА поєднаної з ГЕРХ визначена слабка експресія MMP-9. У даному підрозділі автором наданий клінічний випадок, який чітко відображає клінічну та морфологічну картину, характерну для більшості дітей з поєднаною патологією (БА та ГЕРХ).

Підрозділ 4.2 характеризує цитологічні особливості мазків-відбитків зі слизової стравоходу дітей з бронхіальною астмою, поєднаної з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Проведений автором аналіз



показав, що відсутність кореляційного зв'язку між клітинами запальної інфільтрації в мазку-відбитку та біоптатах слизової стравоходу у обстежених дітей свідчить про неінформативність даного неінвазивного методу.

У підрозділ 4.3 дисертантом встановлені особливості запального процесу дихальних шляхів в дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та езофагітом. Доведено наявність кореляційного зв'язку між еозинофілією індукованого мокротиння (ІМ) та гістологічними ознаками езофагіту з перевагою еозинофільного типу запалення та показано, що при БА, яка поєднана з ГЕРХ, у 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. Про що свідчить вірогідно вища кількість ефекторних клітин (нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, макрофагів) і менша кількість епітеліальних клітин в індукованому мокротинні. Виразна експресія IgE в індукованому мокротинні підтверджувала провідний IgE-залежний механізм розвитку БА у дітей. Дисертантом встановлено також, що у дітей з ГЕРХ без БА реєструвався субклінічний нейтрофільний запальний процес нижніх дихальних шляхів.

**Розділ 5** присвячений обґрунтуванню та вивченню ефективності лікувально-профілактичного комплексу у дітей з бронхіальною астмою, що поєднана з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Отримані автором результати показали, що більшість дітей з БА та ГЕРХ чутливі до ППІ, включення яких до лікувально-профілактичного комплексу вірогідно впливало на контрольованість БА через 12 тижнів спостереження. У переважній більшості дітей з нетяжкою БА та ГЕРХ призначення омепразолу до лікувально-профілактичного комплексу дозволило досягти повного регресу симптомів езофагеальної дисфункції через 4 тижні, а повного контролю БА - через 8 тижнів спостереження. Діти з тяжким перебігом БА в 44,4 % випадків

потребували 8-тижневого курсу омепразолу для контролю симптомів GERX та БА. Проведені дослідження дозволили розробити алгоритм для обстеження дітей з БА.

Одержані дисертантом результати стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій.

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

Список використаних літературних джерел достатній та оформлений у відповідності до сучасних вимог.

#### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.**

Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу 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.

Отримані результати роботи заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність лікарів-алергологів, педіатрів, сімейних лікарів. Було б

доцільно використовувати їх у навчальному процесі студентів старших курсів медичних вузів і в післядипломній освіті.

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

При розгляді дисертаційної роботи Буратинської Антоніни Анатоліївни на здобуття наукового ступеня доктора філософії не було виявлено порушень академічної доброчесності та порушень норм біоетики.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів не має.

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Згідно Вашим спостереженням достовірним фактором формування ГЕРХ у дітей БА була реакція гіперчутливості до білків коров'ячого молока та курячого яйця на першому році життя? Чи зберігалися ознаки гіперчутливості на момент обстеження дітей і у якому відсотку?
2. Як Ви вважаєте, що є найбільш значною причиною підвищеного ризику формування ГЕРХ у дітей з тяжкою бронхіальною астмою?
3. Враховуючи можливості впливу бета-2 агоністів тривалої дії на стан нижнього стравохідного сфінктеру та збільшення ризику ГЕРХ при тривалому використанні комбінованих ГКС препаратів, яку ГКС терапію можна рекомендувати дітям з астмою та з високим ризиком формування ГЕРХ?
4. Чи впливала запропонована Вами терапія на розвиток толерантності до харчових та інгаляційних алергенів, до яких були сенсibilізовані Ваші пацієнти?

### **ВИСНОВОК:**

Дисертаційна робота Буратинської Антоніни Анатоліївни «Оптимізація діагностики та лікування бронхіальної астми поєднаної з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у дітей» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної наукової задачі педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з бронхіальною астмою поєднаною з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою шляхом вивчення особливостей формування, клінічного перебігу, запального процесу дихальних шляхів та слизової стравоходу, оцінки ефективності інгібітору протонної помпи.

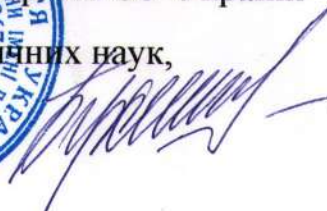
За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, 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 заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія».

В.о. директора інституту післядипломної освіти  
та безперервного професійного розвитку  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
професор кафедри педіатрії, дитячої імунології та дитячої алергології  
НУОЗ України імені П.Л. Шупика  
доктор медичних наук,  
доцент



О.В. Шарікадзе

Підпис засвідчують вчений секретар НУОЗ України  
імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук,  
доцент

Т.М. Бухановська