

## ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук професора **Охотнікової О. М.** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова **Куцак Олесі Володимирівни «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно – транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B та інтерлейкінів–4, 6 в сироватці крові»**, яка подана до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

**Актуальність обраної теми дисертації.** Бронхіальна астма є найчастішим хронічним захворюванням у дітей, яке у 80 % випадків дебютує саме у дитячому віці і стає проблемою всього життя хворого. Останнім часом спостерігається неспинне зростання її поширеності і помолодшання, однак разом з тим високий рівень пізньої діагностики, неадекватного лікування, що зумовлює тяжкий перебіг та неефективний її контроль і пов'язану з цим прогресію хвороби та інвалідизацію дітей. Одним із злободенних питань, що привертають увагу клініцистів є питання прогнозу розвитку та досягнення адекватного контролю астми, що потребує вчасного виявлення і тривалого застосування адекватних доз препаратів базової терапії. З цих позицій напрямок дисертаційної роботи Куцак О.В., є, безперечно, актуальним, викликає значний інтерес, відповідає сучасним вимогам практичної педіатрії і є перспективним для подальшого дослідження.

Метою дисертації обрано підвищення діагностики і поліпшення контролю за перебігом алергічної бронхіальної астми у школярів Вінниччини шляхом вивчення ролі деяких генетичних маркерів її формування, критеріїв активності хронічного запалення у дихальних шляхах та спектру причинних аероалергенів на підставі ретельного клініко-інструментально-лабораторного обстеження хворих.

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

Дисертація є самостійним фрагментом НДР кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ держреєстрації – 0114U001493).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на підставі даних генотипування за поліморфізмом Ile50Val-гена IL-4RA у дітей з алергічною

бронхіальною астмою встановлено різні варіанти його виразності, зокрема - позитивний зв'язок між носійством генотипу A/A та алелі A та розвитком астми у дітей, що можна розглядати як прогностичний маркер схильності до неї, а наявність генотипу G/G та алелі G Ile50Val-гена IL-4RA свідчить про знижений ризик її формування. Отримано також нові наукові дані щодо ролі ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B, з одного боку як фактору несприятливого прогнозу щодо розвитку бронхіальної астми у дітей, а з іншого – діагностичним критерієм активності хронічного запалення у дихальних шляхах.

Дістало подальшого розвитку положення про гіперпродукцію інтерлейкінів як провідних маркерів хронічного персистуючого запалення дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей шкільного віку, а саме сироваткових інтерлейкінів-4 і 6, що має діагностичне значення в плані оцінки активності запального процесу, а тому і ступеня тяжкості і рівня контролю астми.

Уточнено провідні тригери ризику розвитку алергічної бронхіальної астми у дітей-мешканців Вінниччини, в яких відзначається широкий спектр сенсibiliзації з переважанням побутових алергенів у хлопчиків віком 6-7 років з персистуючою астмою, а у дівчаток 8-12 років - з інтермітуючою астмою, що є підставою для розгляду показів до проведення індивідуалізованої хворобо-модифікуючої біологічної терапії алергічної форми астми – алерген-специфічної імунотерапії.

Концептуально об'єднано нові наукові дані щодо характеру носійства генотипу поліморфізму Ile50Val гена IL4RA у дітей з алергічною астмою, рівня її контролю та особливостей активності ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B. Встановлено, що його вміст в сироватці крові перевищує рівні інтерлейкінів-4 та 6 як у носіїв генотипу A/A, так і генотипу A/G незалежно від рівня контролю бронхіальної астми. Доведено також, що у разі носійства мутантного рецесивного гомозиготного генотипу G/G поліморфізму Ile50Val-гена IL-4RA відзначаються вірогідні порушення функції зовнішнього дихання у дітей навіть з інтермітуючою бронхіальною астмою, які значно поглиблюються при персистуючому її перебігу, що суттєво впливає на рівень контролю перебігу астми.

З урахуванням концептуальних положень науково обґрунтовано і розглянуто шляхи поліпшення контролю бронхіальної астми, в тому числі потребує корекції програма її лікування, що сприятиме оптимізації терапевтичних заходів щодо прогресування алергічної бронхіальної астми у дітей. З цих позицій науково обґрунтованим і логічним наслідком роботи є якомога раннє застосування алерген-специфічної імунотерапії.

**Практичне значення одержаних результатів роботи.** З метою виявлення чіткої схильності до формування і вчасної діагностики бронхіальної астми у дітей в якості прогностичних критеріїв запропоновано визначення генетичних маркерів, а саме поліморфізму Ile50Val-гена IL-4RA, наявність генотипу A/A якого свідчить про високий ризик розвитку астми.

У разі неконтрольованого перебігу астми варто виявляти наявність у дитини генотипу G/G поліморфізму генів Ile50Val-гена IL-4RA, який є критерієм несприятливого прогнозу щодо високого ризику неповного контролю хвороби, а також має діагностичне значення щодо оцінки і моніторингу контрольованості призначеної терапії.

Для виявлення можливої причини недостатнього контролю бронхіальної астми поряд з іншими клініко-інструментальними критеріями доцільно проводити визначення активності хронічного запалення у дихальних шляхах, зокрема сироваткових рівнів інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4, а також активності ядерно-транскрипційного фактору NF-кВ, підвищення яких може бути додатковим показом до підсилення базової ступеневої терапії на «крок вверх».

У дітей з алергічною бронхіальною астмою варто враховувати можливі предиктори формування сенситизації і проводити раннє розширене тестування з використанням сучасних методів алергодіагностики для уточнення спектру причинно-значущих алергенів для подальшого розгляду доцільності проведення і визначення складу алерген-специфічної імунотерапії як лікувально-профілактичного заходу щодо контрольованості комплексної базової терапії.

Результати дисертації вже широко впроваджені в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів України, зокрема Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Козятинської центральної районної лікарні, Центру первинної медико-санітарної допомоги Іллінецької районної ради Вінницької області, Дніпропетровської міської дитячої клінічної лікарні №1 і в навчальний процес профільних кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність** визначається адекватним логічним методичним підходом для досягнення поставленої мети роботи з чітким формулюванням завдань дослідження, що відповідають його меті, значним обсягом спостережень і ретельних обстежень (316 хворих на бронхіальну астму, з яких 241 дитина обстежена ретроспективно та 75 хворих – проспективно, 25

здорових дітей в якості групи контролю, аналіз шкірного алерготестування), використанням сучасних адекватних, стандартизованих інформативних методів дослідження (шкірне прик-тестування до широкого спектру алергенів, комп'ютерна спірометрія з бронхопровокаційною пробою, двосайтовий імуноферментний аналіз), в тому числі і застосуванням новітніх технологій (визначення сироваткового вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B, протизапального інтерлейкіну-4 і прозапального інтерлейкіну-6, а також молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена IL4RA (Ile50Val)), ретельною статистичною обробкою отриманих даних і сумлінною оцінкою результатів роботи, що, безперечно, викликає довіру, а відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяють вважати подані на захист основні положення, висновки і практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Дослідження виконане з дотриманням вимог, норм та основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень та дотримання прав дитини.

**Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації** загалом позитивна. Роботу виконано на високому методичному і професійному рівні, викладено державною мовою на 201 сторінці (основний текст – 179 стор.), ілюстровано 66 таблицями і 2 рисунками; побудовано за традиційним планом, оформлено згідно державних стандартів, складається з вступу, огляду літератури, розділу «Дизайн, матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, 7 висновків, 2 практичних рекомендацій, списку літератури, який налічує 242 джерела (22 стор.): авторів України і країн СНД – 172, закордонних авторів – 70.

**Публікації та обсяг роботи.** За матеріалами роботи опубліковано 15 наукових праць: 7 статей, серед них 5 статей (з них 1 одноосібна) - у фахових наукових виданнях, що увійшли до переліку ДАК при МОН України, 2 статті – у виданнях, що входять до науково-метричних баз, 2 статті - у закордонних наукових виданнях, 8 тез – у матеріалах наукових форумів.

#### **Характеристика роботи по розділах:**

***У вступі*** (9 стор.) чітко обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, визначено мету, завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість, особистий внесок автора, оприлюднення і впровадження результатів дослідження.

***Розділ I*** «Сучасні аспекти етіології, механізми розвитку, діагностика та особливості лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку (огляд

літератури)» (18 стор. – 10,5 % основного тексту) дає повне уявлення про стан проблеми сезонної алергії у дітей, виділяє комплекс невирішених питань. Наукова література використана в достатньому обсязі на сучасному рівні, більшість джерел - за останні 5-7 років. Загалом огляд літератури відображує глибоке знання дисертантки нагальних питань обраної проблеми і свідчить про її уміння до наукового аналізу при зіставленні фактичного матеріалу.

**Розділ II** «Дизайн, матеріали та методи дослідження» (23 стор.) викладений повно, дає детальне уявлення про дизайн дослідження і групи спостереження, основні етапи і структуру роботи і свідчить про коректний методологічний підхід до проведення дослідження. Чітко і повно описані всі методи дослідження. Загалом використані методики цілком адекватні для вирішення мети і завдань роботи. Наведено дуже добре досліджену і ретельно проаналізовану клініко-параклінічну характеристику дітей, що свідчить про високий професійний рівень здобувача як клініциста, і що доцільно виокремити в самостійний розділ, матеріал якого до того ж висвітлений у 7 публікаціях та відображений у науковій новизні.

**Розділ III** «Клініко-лабораторні показники активності бронхіальної астми у дітей, їх залежність від тяжкості та рівня контролю захворювання» (22 стор.) викладений чітко з глибоким аналізом взаємозв'язку загострення астми зі змінами з боку гемограми, особливостями активності хронічного запалення у дихальних шляхах за даними сироваткових рівнів ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B та інтерлейкінів-4 і 6 залежно від тяжкості та рівня контролю астми, на підставі чого науково доведено тісну асоціацію рівня активності фактору NF- $\kappa$ B і стимульованого ним вірогідного зростання вмісту зазначених інтерлейкінів в активації запального процесу як при інтермітуючій, так і особливо значно при персистуючій алергічній астмі, що має діагностичне значення в плані тяжкості хвороби та оцінки достатності контролюючої фармакотерапії.

**У розділі IV** «Розподіл частот алелей і генотипів за поліморфізмом Ile50Val гена IL4RA у дітей, хворих на бронхіальну астму, асоціація з тяжкістю та контролем захворювання» (32 стор.) наведений ретельний порівняльний аналіз поширеності генотипів та алелей поліморфізму Ile50Val-гена IL-4RA у здорових дітей і пацієнтів з активною алергічною астмою, оскільки саме він є геном рецепторів цитокінів і медіаторів хронічного запалення. Встановлено, що серед здорових дітей найчастішим був генотип A/G з перевищенням частоти носійства генотипу A/A у 8 разів, а генотипу G/G - у 2,3 рази. Разом з тим доведено, що носійство гомозиготного генотипу A/A пов'язане з високим ризиком формування

астми, а в носіїв гомозиготного мутантного генотипу G/G шанс розвинути астму удвічі менший, що частіше реалізувалося в астму, особливо персистуючу, і не залежало від рівня контролю хвороби.

**Розділ V** «Вміст інтерлейкінів-4, -6, ядерно-транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості та контролю захворювання» (28 стор.) містить результати порівняльного аналізу впливу генетичних факторів на особливості перебігу алергічної астми у школярів у співставленні зі ступенем активності запального процесу за рахунок підвищення вмісту зазначених показників, змін клінічної симптоматики, оцінки функції зовнішнього дихання та рівня контролю астми. Цінним у роботі є нові дані щодо достовірного зниження вентиляційної функції навіть при інтермітуючій астмі у носіїв мутантного рецесивного гомозиготного гена G/G, що потребує вчасного перегляду складу та дозування препаратів базової контролюючої терапії у таких хворих. Аналогічний підхід варто застосовувати і в разі недостатнього контролю персистуючої астми, який частіше є у дітей-носіїв як гетерозиготного генотипу A/G, так і гомозиготного мутантного гену G/G.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (18 стор.) відображено обговорення та узагальнення результатів досліджень і підсумок проведено роботи. Розділ написаний стисло з порівнянням власних результатів і даних літератури. Автор змістовно та доказово пояснює найважливіші факти і позиції, окреслює питання і шляхи для подальшого їх вивчення.

**Висновки і практичні рекомендації** відповідають меті і завданням роботи, випливають з суті дослідження, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

**Відповідність автореферату змісту дисертації.** Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в повному обсязі відтворює матеріали, результати і положення роботи, відповідає сучасним вимогам ДАК при МОН України.

Загалом дисертаційна робота, безумовно, заслуговує позитивної оцінки, побудована логічно і послідовно, викладена змістовно і конкретно, написана грамотною літературною мовою, проте є побажання неprinципового характеру:

1. Розділ 2 «Дизайн, матеріали та методи дослідження» містить 23 сторінки, з яких 13 присвячено клініко-параклінічній характеристиці хворих з ретельнішим аналізом функції зовнішнього дихання та особливостей сенсibiliзації хворих, містить 9 таблиць, і результати роботи висвітлено у 7 публікаціях, тому доцільно було б цю частину виокремити в самостійний розділ дисертації, до якого додати визначення рівня показників гемограми з розділу 3 (9 стор.).

2. Бажано частину табличних даних оформити у вигляді рисунків.

Наведене вище побажання не знижує теоретичної і практичної цінності роботи, яка полягає у вивченні важливих і мало досліджених питань, пов'язаних з визначенням найбільш інформативних прогностичних генетичних маркерів щодо розвитку бронхіальної астми і діагностичних критеріїв активності хронічного запалення та індивідуального прогнозу неконтрольованого перебігу хвороби, що має суттєве наукове та медико-соціальне значення.

В плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Чому для дослідження алергічної бронхіальної астми Ви обрали з усіх ядерно-транскрипційних факторів саме ядерно-нуклеарний фактор NF-κB? Чи вважаєте Ви цей показник об'єктивним прогностичним маркером формування тільки алергічної бронхіальної астми чи будь-якої астми?
2. Які, на Ваш погляд, провідні причини високої питомої ваги неконтрольованої бронхіальної астми у дітей? Які заходи Ви пропонуєте для дієвого поліпшення контролю у разі його відсутності або частковості?
3. Чи вважаєте Ви часті епізоди ГРВІ значущим фактором прогресування і недостатнього контролю алергічної бронхіальної астми? Які заходи Ви пропонуєте щодо зниження частоти ГРВІ у дітей з бронхіальною астмою?

### **ВИСНОВОК:**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання педіатрії щодо поліпшення діагностики та оцінки рівня контролю перебігу алергічної бронхіальної астми у дітей шкільного віку на підставі даних молекулярно-генетичного та імуно-алергологічного досліджень з визначенням провідних факторів ризику як прогностичних маркерів виникнення захворювання, так і діагностично-прогностичних критеріїв якості контролю базової фармакотерапії.

Дисертаційна робота Куцак Олесі Володимирівни «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF-κB та інтерлейкінів-4, -6 в сироватці крові» є завершеною науковою працею, яка має суттєве значення для педіатричної науки і практики, містить нові вагомі науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасної педіатрії та дитячої алергології щодо підвищення якості діагностики, ефективності лікування і профілактики алергічної бронхіальної астми у дітей. За

актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками і практичною цінністю дисертація відповідає вимогам п. 11 (або 10) «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015 і №567 від 27.07.2016), щодо кандидатських (докторських) дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатрії №1  
Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
доктор медичних наук професор

О. М. Охотнікова

