

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Слюзар Зоряни Львівни «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibiliзованих до кліщів домашнього пороку» здобувача ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»)

Комісія, створена згідно рішення Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (від 17 лютого 2021 року протокол № 1-ВР) у складі голови комісії та голови фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, професора кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького доктора медичних наук, професора Добрянського Дмитра Олександровича та рецензентів: професора кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Кеч Наталії Романівни та завідувача кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Личковської Олени Львівни, проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії Слюзар Зоряною Львівною освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з дисертацією та опублікованими науковими працями, які розкривають основний зміст дисертації, заслухала доповідь здобувача та її відповіді на запитання присутніх на фаховому семінарі.

1. Актуальність теми дисертації

Бронхіальна астма залишається одним з найпоширеніших хронічних захворювань дихальної системи у дітей. Серед дитячого населення частота цієї патології коливається в межах 5–10 % і в окремих країнах досягає 37,6 %. Через

постійно зростаючу захворюваність, складності діагностики, зниження якості життя не лише пацієнта, але і його сім'ї, істотні економічні затрати на лікування, бронхіальна астма залишається серйозною медико-соціальною проблемою. Завдяки впровадженню у схеми лікування даної патології цілого ряду нових, високоефективних медикаментів, вдається краще контролювати симптоми захворювання, однак досягти повного контролю бронхіальної астми трудно.

Згідно із сучасними уявленнями, бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, і саме запальний характер зумовлює особливі підходи до діагностики та лікування цієї хвороби. Виходячи з даної концепції запропоновані різні способи лікування бронхіальної астми, однак у значній кількості пацієнтів і сьогодні не використовуються всі існуючі терапевтичні можливості. Зокрема, це стосується і недостатнього призначення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Водночас доказова база ефективності застосування АСІТ у лікуванні бронхіальної астми протягом останніх років суттєво розширилася. Згідно з декларацією Європейської академії алергології та клінічної імунології, прийнятої у 2011 році, саме АСІТ визнана єдиним методом медичного втручання, який може впливати на природній перебіг алергічного захворювання і сприяти не лише ефективному полегшенню симптомів алергії, але й зумовлювати тривалу дію після завершення лікування та запобігати прогресуванню хвороби. Однак відношення до АСІТ сьогодні неоднозначне, відсутні чіткі рекомендації щодо вибору способу проведення АСІТ, дискутується тривалість її застосування, ведеться активний пошук нових можливостей моніторингу її ефективності.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних наукових тем «Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених захворювань і функціональних порушень у

дітей» (№ державної реєстрації 0113U000209) та «Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших захворювань дитячого віку» (№ держреєстрації 0117U001083), співвиконавцем яких є здобувач.

3. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів

Здобувачем самостійно проведений інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Здобувачем освоєні методи АСІТ, комп'ютерної спірометрії, шкірного алерготестування та оцінки якості життя, самостійно проведено збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу. Всі етапи досліджень організовано і проведено автором самостійно в умовах Львівського міського дитячого алергологічного центру на базі КНП «Міської дитячої клінічної лікарні м. Львова». Сучасне статистичне опрацювання результатів клінічних, лабораторних досліджень виконане здобувачем самостійно. Здобувач особисто систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, написала усі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові і практичні напрацювання в роботу лікувально-профілактичних та вищих медичних навчальних закладів України. Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Беш Лесею Василівною.

4. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих автором рішень, висновків, рекомендацій

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості клінічних спостережень та використанні сучасних діагностичних та лабораторних методів досліджень. Проведено ретроспективний аналіз даних 904 медичних амбулаторних карт дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, проспективно детально

обстежено 120 пацієнтів, у 42 пацієнтів застосовано молекулярну діагностику алергії з визначенням показників специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1 і Der p2) та мінорного Der p10 та у 40 пацієнтів проведено визначення рівнів IL-13 та IF γ . Проведено акарологічне дослідження 25 помешкань дітей шкільного віку, що хворіють на бронхіальну астму і проаналізовано 73 забори домашнього порошу.

При аналізі отриманих результатів здобувачем Слюзар Зоряною Львівною було застосовано сучасні засоби програмного забезпечення. Всі статистичні обчислення проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4. Для оформлення таблиць та графіків використано електронні таблиці Microsoft Excel 2010 та Statistika 8.0.

Таким чином, достовірність отриманих даних підтверджена достатнім обсягом клінічних спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

Первинні матеріали дисертації перевірені комісією, яка була створена наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України № 3413-з від 08.12.2017 р. «Про склад комісій з перевірки первинної документації науково-дослідних робіт», у складі: д.мед.н., професор Личковська О.Л., д.мед.н., професор Добрянський Д.О., д.мед.н., професор Прокопів О.В. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність матеріалів, на вивченні та обробці яких побудована дисертаційна робота. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати досліджень проаналізовані сучасними статистичними методами. Зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

Наукова обґрунтованість базових положень дисертаційної роботи Слюзар Зоряни Львівни за результатами апробації на фаховому семінарі кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького МОЗ України не викликає сумнівів.

5. Ступінь новизни основних результатів дисертації порівняно з відомими дослідженнями аналогічного характеру

Вперше на підставі ретроспективного аналізу результатів алерготестування 904 дітей м. Львова віком 6–17 років, хворих на бронхіальну астму, уточнено, що у структурі їх сенсibiliзації достовірно переважає побутова алергія (73,23%), зокрема сенсibiliзація до алергенів кліщів домашнього пороку *Dermatophagoides pteronyssinus*, яка виявлена у 94,1% дітей з побутовою алергією.

Вперше здійснено акарологічне дослідження домашнього пороку у помешканнях м. Львова, де проживають діти шкільного віку, хворі на бронхіальну астму. Високу концентрацію кліщів було виявлено у 64,0% осель, причому встановлено чисельну та видову перевагу *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Уточнені наукові дані щодо можливостей застосуванням молекулярної діагностики алергії, яка дозволила на підставі підвищення понад 0,35 kU/L показників специфічних IgE до мажорних компонентів алергенів Der p1 і Der p2 вперше підтвердити провідну роль алергенів *Dermatophagoides pteronyssinus* у розвитку кліщової алергії у школярів, хворих на бронхіальну астму.

На підставі істотного зростання показників контрольованості бронхіальної астми, якості життя пацієнтів, швидкісних параметрів функції зовнішнього дихання та зменшення обсягу базисного лікування науково обґрунтовано доцільність застосування алерген-специфічної імунотерапії у школярів, хворих на бронхіальну астму.

Розширено наукові дані щодо можливостей імунологічного моніторингу ефективності АСІТ. Зокрема встановлено достовірне зростання IF- γ на фоні застосування сублінгвальної АСІТ, яке можна розцінювати як активацію процесу переключення імунної відповіді з Th-2 на Th-1 опосередковану, що ілюструє позитивний вплив цього методу лікування.

6. Наукове і практичне значення результатів дослідження

Встановлено, що у разі доведеної сенсibilізації до кліщів домашнього пороку у школярів, хворих на бронхіальну астму, АСІТ починає діяти вже на першому році лікування і її доцільно якнайшвидше починати застосовувати поряд з базисним лікуванням та елімінаційними заходами. Акарологічна ситуація в оселях школярів, хворих на бронхіальну астму, дозволила обґрунтувати потребу у проведенні елімінаційних заходів. Для оптимальної організації елімінаційних заходів розроблені спеціальні пам'ятки для пацієнтів: «Кліщі домашнього пороку» та «Гіпоалергенний побут».

Доведено, що першим кроком специфічної алергодіагностики у школярів, хворих на бронхіальну астму, повинно бути шкірне ргіск-тестування з алергенними екстрактами кліщів. Наступним етапом для вибору оптимальної АСІТ і ідентифікації провідного чинника сенсibilізації повинна бути компонентна діагностика алергії, яка дозволяє виявити істинний білок, що є причиною виникнення алергії у конкретного пацієнта.

Встановлена ефективність як підшкірної так і сублінгвальна АСІТ, однак через меншу кількість побічних реакцій та кращу прихильність до лікування, перевагу доцільно надавати сублінгвальному методу.

Запропоновано комплексний підхід для моніторингу ефективності лікування школярів, хворих на бронхіальну астму, що включає визначення показників контрольованості астми, функції зовнішнього дихання, якості життя і імунологічний моніторинг із визначенням динаміки рівня ІІ-γ.

Зареєстровано авторське право на твір: «Щоденник десенсибілізації» у якому детально розписано схему застосування АСІТ, стани, які потребують її відтермінування, можливі побічні реакції і порядок дій пацієнта в екстрених випадках. Щоденник забезпечує зручність моніторингу ефективності АСІТ.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі педіатрії №2 Одеського національного медичного університету, кафедрі педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії, кафедрі педіатрії

№1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету. Результати дослідження впроваджено у лікувальний процес педіатричного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України, відділення денного стаціонару соматичного профілю поліклінічного відділення №1 КНП «Міської дитячої лікарні №5» Запорізької міської ради, педіатричного відділення КНП «Новояворівської районної лікарні ім. Юрія Липи», алергологічного відділення КНП «Міської дитячої клінічної лікарні м.Львова», другого педіатричного відділення КНП «Дрогобицької дитячої міської лікарні», дитячого поліклінічного відділення КНП «4-ої міської клінічної лікарні м.Львова» та педіатричного відділення КНП «Миколаївської міської лікарні».

7. Повнота опублікування результатів дисертації та особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, які опубліковані зі співавторами та захищених за темою дисертації

Усі основні результати і нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 – статті, з яких 2 статті опубліковано в журналах і збірниках відповідно «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії»; 2 статті у закордонних виданнях, з наукового напрямку, за якого підготовлено дисертацію, в тому числі 1 – у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу та 1 стаття опублікована у виданні, що входить до наукової бази Scopus,

2 роботи опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій та 1 авторське право на твір.

8. Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня:

- 1) XIX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії». м.Полтава, 20-22 вересня, 2017р. – постерна доповідь;
- 2) III національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації. м. Дніпро, 17-19 квітня, 2018 р. – постерна доповідь;
- 3) Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та автоімунних станів у дітей». м.Київ, 22-23 березня, 2018 р. – постерна доповідь;
- 4) XX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії». Харків, 19-21 вересня, 2018 р. – постерна доповідь;
- 5) IV національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації «Сучасні питання алергології». м. Дніпро, 2-3 квітня, 2019 р. – постерна доповідь;
- 6) XXI всеукраїнської науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії». м. Львів, 18-20 вересня, 2019 р. – постерна доповідь;
- 7) Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра». м.Київ, 12 березня, 2019 р. – усна доповідь;
- 8) Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги». м.Київ, 21-22 травня 2018 р.– усна доповідь;
- 9) Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги». м.Київ, 21-22 травня, 2019 р. – усна доповідь;
- 10) Науково-практичній конференції «Інновації в імунології та алергології» м.Львів, 5-6 грудня, 2019 р. – усна доповідь;

11) XVIII konferencja naukowo-szkoleniowa “Alergia Astma Immunologia kliniczna”. Łódź, 13-15 czerwca, 2019 – постерна доповідь.

9. Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень

При виконанні дисертаційного дослідження були передбачені заходи щодо дотримання морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP та чинних нормативно-правових актів України.

Комісія з питань біоетики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького надала позитивний висновок щодо дотримання етичних та морально-правових принципів при проведенні наукового дослідження із залученням людини (витяги з протоколів №3 від 14.12.2016 р. та №9 від 21.12.2020 р.).

10. Відповідність дисертації вимогам, що передбачені пунктом 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії

У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних зауважень щодо самої суті роботи. Дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Слюзар Зоряни Львівни «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до кліщів домашнього порошу» та наукові публікації, у яких висвітлено основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами

попередньої експертизи (фахового семінару) кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вважаємо, що робота є актуальною для сучасної охорони здоров'я, зокрема, педіатрії. Це самостійна завершена праця, з адекватними метою та завданнями, в якій використані сучасні методи клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Дисертаційна робота має наукову новизну, теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я. Основні результати дослідження та отримані нові наукові дані, висновки та практичні рекомендації висвітлені в повному обсязі в наукових публікаціях, які зараховані за темою дисертації. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності. Матеріали дисертації щодо проведення досліджень відповідають нормам біоетики.

Дисертаційна робота Слюзар Зоряни Львівни «Ефективність алерген-специфічної імунотерапії бронхіальної астми у дітей шкільного віку, сенсibilізованих до кліщів домашнього пороку» повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р., та оформлена відповідно вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р. і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді. Комісія звертається до ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України про подання клопотання до МОН України щодо утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Слюзар Зоряни Львівни у такому складі спеціалізованої вченої ради:

Голова спеціалізованої Вченої ради професор кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів, доктор медичних наук, професор Добрянський Дмитро Олександрович.

Рецензенти: професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктор медичних наук, професор Кеч Наталія Романівна; завідувач кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
МОЗ України, доктор медичних наук, професор Личковська Олена Львівна.

Опоненти: доктор медичних наук, професор Кривоустов Сергій
Петрович, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця, м.Київ; доктор медичних наук, професор
Охотнікова Олена Миколаївна, завідувач кафедри педіатрії №1 НМАПО імені
П. Л. Шупика, м. Київ.

Голова спеціалізованої Вченої ради

професор кафедри педіатрії №2 Львівського
національного медичного університету імені
Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Добрянський Д.О.

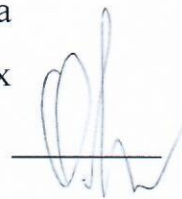
Рецензенти:

Професор кафедри пропедевтики педіатрії та
медичної генетики Львівського національного
медичного університету імені Данила
Галицького МОЗ України, доктор медичних
наук, професор



Кеч Н.Р.

Завідувач кафедри пропедевтики педіатрії та
медичної генетики Львівського національного
медичного університету імені Данила
Галицького МОЗ України, доктор медичних
наук, професор



Личковська О.Л.

Відповідальна за діяльність

разових спеціалізованих вчених рад з
присудження ступеня доктора філософії у
Львівському національному медичному
університеті імені Данила Галицького МОЗ
України, доктор фармацевтичних наук, доцент



Драпак І.В

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1) Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ. Динаміка структури сенсibiliзації у дітей м. Львова, хворих на бронхіальну астму. Астма і алергія. 2019; 1:22-6. doi: 10.31655/2307-3373-2019-1-22-26. *(Особистий внесок – самостійно збрала клінічний матеріал, провела статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*
- 2) Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ. Алерген-специфічна імунотерапія у лікуванні бронхіальної астми у дітей. Здоров'я дитини. 2019; 14(7):444-50. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184625. *(Особистий внесок – взяла участь в аналізі літературних джерел, написанні статті, формулюванні висновків, підготувала матеріал до друку).*
- 3) Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Мацюра ОИ. Оптимизация алерген-специфической иммунотерапии у детей, больных бронхиальной астмой: особенности отбора пациентов и мониторинг эффективности. Georgian medical news. 2020; 9(306):67-72. *(Особистий внесок – взяла участь в аналізі літературних джерел, самостійно збрала клінічний та лабораторний матеріал, провела статистичну обробку даних, підготувала матеріал до друку).*
- 4) **Slyuzar Z**, Besh L, Babenko V. Dynamic assessment of quality of life indices in children with bronchial asthma during administration of different therapeutic schemes. Adv Stud Med Sci. 2020; 8 (1): 9–16. doi.org/10.12988/asms.2020.926. *(Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, збрала клінічний та лабораторний матеріал, провела оцінку результатів, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 5) Слюзар ЗЛ, Беш ЛВ. Якість життя дітей, хворих на бронхіальну астму. Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю алергологів Слобожанщини; 2020 квіт. 10; Харків. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2020; 2(123): 71.

(Особистий внесок – проаналізувала літературні джерела, збрала клінічний матеріал, провела оцінку результатів, підготувала матеріали до друку).

Наукові праці, які додатково розкривають зміст дисертації:

6) Беш ЛВ, Слюзар ЗЛ, Беш ОМ. Аккарологический портрет жилья детей города Львова, больных бронхиальной астмой. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. Материалы науч.-практ. конгр. с междунар. участием; 2017 окт. 24-25. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (4).

7) **Слюзар ЗЛ**, Беш ЛВ. Брошура «Щоденник сенсibilізації», авторське право №94413, 03.12.2019. *(Особистий внесок – брала участь в розробці брошури, оформленні авторського права).*