**ВІДГУК**

**офіційного опонента професора, доктора медичних наук Починок Тетяни Вікторівни на дисертаційну роботу Гайдучик Галини Андріївни «Патогенетичні механізми формування, особливості перебігу та оптимізація діагностики і лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку», подану до офіційного захисту у спеціалізовану Вчену Раду Д. 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук’янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія**

***Актуальність теми дослідження***

Останнє десятиліття характеризується стрімким зростанням розповсюдженості алергічних захворювань у світі, в наслідок чого учені називають алергію епідемією XXI століття. Особливо актуальною залишається проблема харчової гіперчутливості (ХГ) та пов’язаних із нею захворювань органів травлення. За даними вітчизняних та закордонних епідеміологічних досліджень поширеність ХГ варіює в середньому від 1,4 до 20 % та перші клінічні прояви харчової алергії з’являються у дітей раннього віку, а саме у перші 12 місяців життя дитини.

Розглядаючи ХГ як дебют «алергічного маршу», слід зазначити, що у 17% хворих з бронхіальною астмою, 20% - з атопічним дерматитом, 30-40% - алергічним ринітом, захворювання асоційовані з харчовою алергією (ХА).

 Клінічні прояви алергічних реакцій у дітей раннього віку, пов’язаних з ХА, є різноманітними, неспецифічними, з гетерогенними механізмами їх розвитку, що утруднює діагностику, обумовлює безліч діагностичних помилок та сприяє призначенню неадекватного і нераціонального лікування.

 Сьогодні найбільші діагностичні труднощі пов’язані з верифікацією гастроінтестинальних форм ХА, оскільки найбільш поширені симптоми при цьому визначаються при багатьох функціональних та інфекційних ураженнях ШКТ, а єдиним «золотим стандартом» їх діагностики є проведення елімінаційно-провокаційної проби, яка залишається не уніфікованою для багатьох харчових продуктів і може викликати тяжке загострення. Також, залишаються не визначеними вірогідні біомаркери алергічного процесу при гастроінтестинальних проявах ХА, що утруднює диференційну діагностику цих станів, особливо у дітей раннього віку.

 Важливим аспектом у діагностиці алергічних захворювань ШКТ є встановлення клініко-морфологічних, імуногістохімічних та метаболічних критеріїв даної патології, що визначатиме тактику лікувально-профілактичних заходів у даної категорії дітей.

 В сучасних умовах стратегія лікування ХА, в тому числі і гастроінтестинальних її форм, спрямована на елімінацію причинного харчового алергену, яка при тривалому та нераціональному призначенні виключає можливість розвитку толерантності у дитини, а при виключно грудному вигодовуванні – материнська дієта впливає на нутрітивний статус жінки.

 Враховуючи відсутність єдиних підходів до діагностики, профілактики та лікування алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку, дисертаційна робота Гайдучик Галини Андріївни «Патогенетичні механізми формування, особливості перебігу та оптимізація діагностики і лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку», є актуальною, своєчасною, в який наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми комплексної допомоги дітям з алергічною патологією ШКТ, що базується на сучасній технології прогнозування та діагностики порушень імунної системи і метаболічних розладів в їх організмі, диференційованих, індивідуалізованих підходів до їх лікування та перофілактики.

***Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.*** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук’янової НАМН України» - «Вивчити патогенетичні механізми формування гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку при харчовій непереносимості та розробити методи їх аліментарної корекції (номер державної реєстрації 0114U003087), «Вивчити патогенетичні механізми формування алергічних уражень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю» (номер державної реєстрації 0117U004534). Здобувач була відповідальним виконавцем зазначених робіт.

***Метою*** дисертаційної роботи було підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на підставі визначення патогенетичних механізмів формування, особливостей перебігу, розробки методів діагностики, диференційованих схем терапії та впровадження їх в практику охорони здоров’я.

***Завдання дослідження*** сформульовані чітко, плавно витікають з мети роботи.

***Наукова новизна отриманих результатів***

Вперше комплексно вивчено клініко**-**параклінічні особливості перебігу алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від патогенетичних механізмів їх розвитку із застосуванням сучасних методів алергодіагностики на підставі аналізу жирно-кислотного спектра крові, визначення концентрацій цистеїнілових лейкотрієнів, прозапальних білків, гістологічних та імуногістохімічних характеристик алергічного запалення слизової оболонки травного тракту.

Уточнено фактори, які достовірно впливають на реалізацію гастроінтестинальних форм харчової алергії в пери- та антенатальному періодах: обтяжений сімейний алергологічний анамнез, особливо по материнській лінії, медикаментозне лікування матері під час вагітності та обтяжений акушерський анамнез.

Встановлено високу частоту полівалентної сенсибілізації на підставі результатів алергодіагностики за рахунок як харчових, так і респіраторних алергенів у дітей з алергічними захворюваннями ШКТ: до білків коров’ячого молока (БКМ) (89,6 % та 34,7 %), пшениці (46,3 % та 14,6 %), яйця (39,0 % та 15,9 %), сої (6,7 % та 0,7 %), кліщів домашнього пилу (11,5 % та 4,2 %), епідермісу кота та собаки (11,6 % та 8,5 %), що складає патогенетичне підґрунтя для розвитку у них респіраторної алергії і потребує розробки заходів вторинної профілактики «алергічного маршу».

Визначено інформативність результатів аплікаційних патч-тестів із харчовими продуктами з високою чутливістю для виявлення клітинно-опосередкованих алергічних реакцій на пшеничну муку (76,9 %), сою (75,0 %), яєчний жовток (72,2 %) та білок (70,4 %), курятину (71,4 %).

Доведено участь обох типів реакцій (IgE-залежних та клітинно-опосередкованих) у патогенезі алергічних захворювань ШКТ у 25, 9 % дітей - за рахунок виявлення сироваткових sIgE до харчових білків у 17,5 % дітей із клітинно-опосередкованим типом імунних реакцій та реакцій гіперчутливості сповільненого типу, за результатами патч-тестів, у 8,4 % дітей з IgE-залежним типом реакцій.

Вперше на підставі результатів елімінаційно-провокаційної проби встановлено основні причинно-значущі харчові алергени, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку: БКМ (84,1 %), яйце (42,5 %), пшениця (14,6 %), соя (2,9 %).

Встановлено розповсюдженість та клінічну значимість інтолерантності до лактози (58,7 %) у дітей раннього віку, яку можна розцінити, як вторинну, що виникає у поєднанні з лактозо-залежним надлишковим бактеріальним ростом (23,2 %) на тлі алергічного запалення тонкої кишки.

Вперше визначено біомаркери прозапальної спрямованості ліпідного спектра крові при алергічному запаленні травного тракту у дітей раннього віку в залежності від механізму його розвитку на підставі аналізу жирно-кислотного спектра крові та розрахунку метаболомних індексів, які відображають переважання продукції прозапальних цитокінів: достовірне підвищення ліпогенного індексу (р=0,02) при IgE-залежному типі реакцій, що вказує на активацію процесів ліпогенезу, та збільшення індексу активності Δ6-десатурази-елонгази-Δ5-десатурази при клітинно-опосередкованому алергічному запаленні, який демонструє підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів).

Вперше в педіатричній практиці встановлено вірогідне підвищення концентрацій ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) (р<0,001) у біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, що підтверджено Деклараційними патентами України на корисну модель: №130859 «Спосіб діагностики алергічного ентероколіту у дітей раннього віку», №134044 «Спосіб діагностики IgE-незалежних алергічних уражень шкіри та шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку». Отримані результати розширюють патогенетичні уявлення щодо алергічного запалення в органах травлення і визначають показання до індивідуалізованого призначення блокатора лейкотрієнових рецепторів.

Доведено суттєві зміни імунної регуляції при алергічному ураженні ШКТ у дітей раннього віку, а саме: вірогідне (р<0,001) підвищення експресії прозапальних цитокінів (IL-5, TNF-α) у сироватці крові, що уточнює особливості еозинофільного запалення на підставі оцінки концентрацій прозапальних білків (еозинофільного катіонного білка та фекального кальпротектина), які можна вважати маркерами гостроти та тяжкості гастроінтестинального синдрому.

Уточнено особливості ендоскопічних, морфологічних і імуногістохімічних характеристик у діагностиці алергічних уражень ШКТ у дітей раннього віку.

Вперше розроблено і науково обґрунтовано алгоритм ранньої діагностики алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування. Обґрунтовано диференційований підхід до лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ з розробкою індивідуалізованих схем лікування із застосуванням в якості супровідної терапії омега-3-поліненасичених жирних кислот, Lactobacillus rhamnosus GG або їх ферментативних лізатів у поєднанні з фармакотерапією (монтелукаст) та доведено їх високу ефективність.

***Практичне значення одержаних результатів*** полягає у розробленому та впровадженому у педіатричну практику алгоритму діагностики алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку в залежності від характеру вигодовування; впровадженому в педіатричну практику удосконаленого методу дослідження моторики ШКТ та методу ранньої діагностики алергічного запалення ШКТ; впровадженому методу аплікаційних патч-тестів з харчовими продуктами, що дозволить індивідуалізувати призначення діагностичної елімінаційної дієти у хворих з алергічним запаленням ШКТ; впровадженому водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою для діагностики стану інтолерантності до лактози та лактозо-залежного надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці; рекомендаціях визначення біомаркерів активності алергічного запалення **-** еозинофільного катіонного білка у сироватці крові та кальпротектину у копрофільтратах для моніторингу активності алергічного запалення та оцінки ефективності дієто- та фармакотерапії у дітей раннього віку з харчовою гіперчутливістю; розробці морфологічних та гістохімічних критеріїв для оптимізації діагностики алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку; розроблених та впроваджений у педіатричну практику індивідуалізованих схем лікування із застосуванням елімінаційних заходів, продуктів функціонального харчування (омега-3 ПНЖК, Lactobacillus rhamnosus GG або їх ферментативних лізатів), блокатора лейкотрієнових рецепторів для підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями (АЗ) ШКТ.

***Впровадження результатів дослідження в практику***

Результати дисертації впроваджено у діяльність дитячих лікувальних закладів і використовуються у роботі Бориспільської центральної районної лікарні, дитячої клінічної лікарні №5, Комунального закладу «Харківська міська дитяча поліклініка №2», Товариства з обмеженою відповідальністю «Ісіда-INF», Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, дитячої клінічної лікарні №5 м. Києва, дитячої клінічної лікарні №8 м. Києва, Полтавської обласної дитячої лікарні.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційного дослідження включені до навчального процесу на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедрі педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедрі педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

За матеріалами дисертації видано 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я № 249-2015 «Оптимізація лікування атопічного дерматиту у дітей раннього віку із застосуванням продуктів функціонального харчування» та опубліковано 1 методичні рекомендації «Особливості діагностики та підходи до лікувально-профілактичного харчування дітей раннього віку з алергією до білків коров’ячого молока».

***Апробація результатів роботи***

Матеріали дисертації широко оприлюднені на численних (22) наукових конференціях, форумах, у тому числі і з міжнародною участю (м. Сан Дієго, 2019; м. Будапешт, 2016).

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 28 наукових праць, з яких 14 статей **-** у фахових наукових виданнях України, які внесено до міжнародних наукометричних баз, 3 **-** в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science, 4 **-** у провідних наукових виданнях інших держав. 4 одноосібних роботи. Видано патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, інформаційний лист, методичні рекомендації.

***Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність.***

У дисертації використані сучасні методи, здатні вирішити поставлені мету та завдання роботи, що свідчить про високий методичний та науковий рівень роботи.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень дисертації базується на результатах достатньої кількості проведених автором обстежень пацієнтів. Проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 343 дітей віком від 1 місяця до 3-х років, серед яких: 164 дитини з IgE-залежним механізмом розвитку імунних реакцій на їжу та 144 дитини, які мали IgE-незалежний (клітинно-опосередкований) механізм розвитку алергії, 32 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним і сімейним алергологічним анамнезом. Використання сучасних статистичних методів дослідження дають підставу вважати, що наукові положення, висновки і практичні рекомендації, представлені автором роботи, є достовірними та науково обґрунтованими.

Роботу виконано з дотриманням діючих вітчизняних та зарубіжних положень з питань етики при проведенні біомедичних досліджень.

***Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації***

 Дисертаційна робота побудована традиційно, викладена на 273 сторінках комп’ютерного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, загальної характеристики матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Список літератури містить 322 джерела (62 - кирилицею, 260 - латиницею) і займає 33 сторінки.

**Характеристика роботи по розділам:**

***В анотації,*** згідно сучасним вимогам, надано узагальнений виклад українською та англійською мовами основних результатів дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення, список публікацій здобувача.

***У вступі*** чітко викладено актуальність проблеми, представлено мету, завдання дослідження, наукову новизну та практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертаційної роботи.

***Розділ 1*** «Огляд літератури. Проблема гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку» має 5 підрозділів і дає уявлення про сучасні погляди на гастроінтестинальні розлади при харчовій алергії; клінічну гетерогенність харчової алергії у дітей раннього віку; підходи до діагностики, лікування та профілактики гастроінтестинальної харчової алергії. Автор також виділив проблеми алергічних уражень шлунково-кишкового тракту в ранньому дитинстві, аспекти невирішених питань їх діагностики та лікування. Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються вирішення наукової проблеми.

***У розділі 2*** «Матеріали та методи дослідження» наведені групи спостереження, основні етапи і структура роботи, що свідчить про виважений методологічний підхід до проведення наукового дослідження. У роботі використані сучасні інформативні методи дослідження (анамнестичні, клінічні, катамнестичні, алергологічні, імунологічні, біохімічні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, інструментальні), проведена математично - статистична обробка цифрового матеріалу, що дозволила автору досягти реалізації мети та вирішити завдання дослідження.

Обсяг використаних методів дослідження та статистичної обробки одержаних результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам.

***Розділ 3*** «Структура та клінічні особливості перебігу алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку» складається з 6 підрозділів.

Підрозділ 3.1 «Структура захворювань ШКТ у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики». У ньому відображена структура захворювань ШКТ у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики, серед яких алергічні ураження ШКТ складають 16,9 %.

Підрозділ 3.2 «Характеристика клінічних форм алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку».

У цьому підрозділі представлено характеристику клінічних форм АЗ ШКТ у дітей раннього віку в залежності від патогенетичного механізму розвитку імунної реакції на харчові протеїни, результати аналізу анамнестичних даних, що дозволило встановити основні фактори ризику формування алергічного запалення ШКТ. Автором встановлено, що дебют алергічних захворювань ШКТ у дітей раннього віку відмічається протягом перших трьох місяців життя, часто супроводжується ураженням шкіри з переважанням у клінічній картині діарейного синдрому з домішкою великої кількості склоподібного слизу та/або крові, зригуваннями та блювотою, кольками та ускладнюється залізодефіцитною анемією і гіпотрофією.

Підрозділ 3.3 « Стан мікрофлори кишечника у дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ»

У цьому підрозділі відображені результати дослідження мікрофлори кишечника у дітей з різними ендотипами алергічного запалення ШКТ. Доведено, що для дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ характерні порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді вірогідного зниження кількості біфідо- та лактобактерій, E.coli із нормальною ферментативною активністю та збільшення числа стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори, що сприяє порушенню бар’єрної функції кишкового епітелію із наступною транслокацією мікроорганізмів у кров’яне русло та порушує рівновагу між реактивністю і толерантністю до мікроорганізмів просвіту кишечника у бік реактивності.

Підрозділ 3.4 «Вивчення стану інтолерантності до лактози та синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці при алергічному запаленні кишечника за допомогою водневого дихального тесту».

Дисертант представив результати вивчення стану толерантності до лактози та надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці за даними водневого дихального тесту. Автором встановлено інтолерантність до лактози у 58,7 % дітей раннього віку з алергічним запаленням кишечника, що обґрунтовує додаткового призначення ферменту лактази дітям на грудному або змішаному вигодовуванні у комплексі з елімінаційними заходами. У 23,2 % дітей діагностовано лактозо**-**залежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкій кишці.

Важливими є підрозділи 3.5 «Спектр сенсибілізації дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту» та 3.6 «Діагностика харчової алергії за результатами діагностичного введенняхарчового продукту» , які стосуються вивчення спектру сенсибілізації та визначення основних харчових тригерів, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку. За результатами визначення специфічних IgЕ у сироватці крові та шкірних прик-тестів встановлено полівалентну сенсибілізацію, в тому числі до респіраторних алергенів, у 50,6 % дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ, що складає патогенетичне підґрунтя для реалізації у них «алергічного маршу». Виявлення специфічних Ig E до харчових протеїнів у 17,5 % дітей з IgE-незалежним типом реакцій та реакцій гіперчутливості сповільненого типу на їжу за результатами патч-тестів у 8,4 % дітей з IgE-залежним, свідчить про участь обох типів реакцій (IgE**-**залежних та клітинно-опосередкованих) у патогенезі розвитку алергічних захворювань ШКТ (25,9%). На підставі результатів елімінаційно-провокаційної проби встановлено основні харчові тригери алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку: білки коров’ячого молока (84,1 %), яйця (42,5 %), пшениці (14,6 %), сої (2,9 %).

***Розділ 4*** «Ендоскопічні та морфологічні особливості алергічного запалення слизової оболонки ШКТ у дітей раннього віку».

У даному розділі автор представив ендоскопічні, морфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні особливості алергічного запалення слизової оболонки ШКТ у дітей раннього віку. Найбільш розповсюдженою ендоскопічною ознакою алергічного запалення ШКТ, незалежно від сегменту його ураження, була лімфо-фолікулярна гіперплазія слизових оболонок (44,1 %). При неатопічному ендотипі алергічного запалення частіше реєстрували контактну кровотечу (40,0 %), ерозії (40,0 %) та виразки (15,0 %), вкриті фібрином. Встановлено, що білок-індуковане запалення ШКТ у дітей раннього віку характеризується еозинофільною інфільтрацією власної пластинки слизової (> 10 еозинофілів) та формується на тлі активації як клітинних механізмів, із залученням факторів неспецифічного захисту (підвищення експресії антигенів до CD68-макрофагів), так і місцевого гуморального імунітету (підвищення експресії антигенів до IgA та IgE у слизових оболонках дванадцятипалої кишки за даними імуногістохімії).

***Розділ 5*** « Особливості жирно-кислотного спектру крові дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ».

В цьому розділі автором представлено стан жирно-кислотного спектру крові дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ. Встановлено дисбаланс співвідношення омега-3ПНЖК/омега-6 ПНЖК у бік збільшення частки омега-6 ПНЖК (1:10 - 1:13) та визначено метаболомні індекси, які відображають прозапальну спрямованість ліпідного спектру крові з переважанням продукції прозапальних цитокінів: активацію процесів ліпогенезу при атопічному ендотипі та підвищення біодоступності арахідонової кислоти та її прозапальних метаболітів (ейкозаноїдів) при неатопічному ендотипі алергічного запалення ШКТ.

***Розділ 6*** «Лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку»***.***

У даному розділі дисертантпредставив результативизначення концентрацій ліпідних медіаторів алергічного запалення - цистеїнілових лейкотрієнів у різних біологічних середовищах організму (сироватка крові, слина, сеча) дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ. Встановлено достовірно високі їх концентрації у всіх досліджуваних біологічних середовищах організму дітей з алергічними захворюваннями ШКТ у порівнянні зі здоровими дітьми, що доводить їх безпосередню участь у розвитку алергічного запалення ШКТ та розширює патогенетичні можливості впливу на перебіг захворювання шляхом індивідуалізованого призначення антилейкотрієнових препаратів.

***Розділ 7*** «Цитокіновий профіль дітей раннього віку з АЗ ШКТ».

У цьому розділі автор роботи представив результати дослідження концентрацій прозапальних цитокінів (IL-5, TNF-α) у сироватці крові дітей раннього віку з алергічним ураженням ШКТ. Встановлено, що білок-індуковане запалення ШКТ у дітей раннього віку супроводжується імунною дисрегуляцією з підвищенням експресії прозапальних цитокінів (IL-5, TNF-α) у сироватці крові, які відображають активацію еозинофілів на тлі ендотеліальної дисфункції, та характеризують інтенсивність альтеративно-деструктивних змін. Встановлення кореляційного зв’язку між концентраціями IL-5 та еозинофільного катіонного білка у сироватці крові (р=0,01), TNF-α та кальпротектину у копрофільтратах (р=0,02) обстежених дітей дозволяє рекомендувати їх визначення для моніторингу активності алергічного запалення ШКТ та контролю ефективності елімінаційних заходів та фармакотерапії.

***Розділ 8*** « Розробка та оцінка ефективності удосконалених методів діагностики та лікування АЗ»

В цьому розділі автором представлено оцінку удосконалених методів діагностики та лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку. Дисертантом розроблені диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів у залежності від характеру вигодовування та патогенетичних механізмів імунної відповіді у дітей з алергічним ураженням ШКТ із застосуванням дієтотерапії, продуктів функціонального харчування та блокатора лейкотрієнових рецепторів. Доведено, що диференційоване призначення продуктів функціонального харчування (омега-3 ПНЖК, Lactobacillus rhamnosus GG або їх ферментативних лізатів) у комплексі з дієтотерапією позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання у 93,8 % дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ, що характеризується вірогідно швидшою динамікою регресії клінічних симптомів та супроводжується нормалізацією дисбалансу ліпідного спектру крові та зміною регуляції імунної відповіді в бік Th1-цитокінового профілю.

На підставі катамнестичних спостережень доведено ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів із застосуванням антилейкотрієнового препарату. Доведено, що призначення блокатора лейкотрієнових рецепторів (монтелукасту) у комплексі з дієтотерапією дітям з алергічним ураженням ШКТ дозволило підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів за рахунок вірогідного зменшення частоти розвитку коморбідних алергічних захворювань – атопічного дерматиту (у 1,9 разів), алергічного риніту (у 3,7 разів) через два роки катамнестичного спостереження.

***Розділ 9*** «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить порівняльний аналіз отриманих результатів власних досліджень та даних літературних джерел.

***Висновки*** дисертаційної роботи випливають зі змісту роботи і узагальнюють теоретичну та практичну значимість та новизну проведеного дослідження.

***Практичні рекомендації*** написані добре, відповідають завданням дослідження.

***Відповідність автореферату змісту дисертації.*** Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, відтворює результати дисертаційного дослідження та відповідає вимогам ДАК МОН України.

Слід зазначити, що дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно, стилістично вірно, з наданням можливостей вирішення глобальної проблеми ХХІ століття – алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку.

***При рецензуванні роботи в порядку дискусії виникли зауваження та запитання***

***Зауваження:***

1. Для більш наглядної презентації для лікарів практичної охорони здоров’я практичні рекомендації краще було б оформити у вигляді алгоритму.
2. В авторефераті у розділі «Результаті власних досліджень та їх обговорення» результати представлено лише у відсотках без абсолютних значень, що утруднює знайомство з матеріалом і таким чином при рецензуванні роботи весь час слід повертатися до дисертаційної роботи, щоб оцінити вірогідність отриманих даних.

Проте, дані зауваження ні в якому разі не зменшують вагомість дисертаційного дослідження.

**Запитання**, відповіді на які хотілося б почути від автора в порядку наукової дискусії:

1. Чи залежить термін формування оральної толерантності від типу імунних реакцій на їжу?

2. Чи спостерігали Ви дітей з гострим білок-індукованим ентероколітом?

3.Чи використовували Ви компонентну алергодіагностику у дітей з алергією до БКМ?

**ВИСНОВОК**

Дисертаційна роботаГайдучик Галини Андріївни «Патогенетичні механізми формування, особливості перебігу та оптимізація діагностики і лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку» є завершеним самостійним дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування дітей раннього віку з алергічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу, біомаркерів алергічного запалення ШКТ в залежності від патогенетичного механізму імунних реакцій на їжу та оптимізації лікування з позицій диференційованої терапії із застосуванням дієтотерапії, продуктів функціонального харчування та блокатора лейкотрієнових рецепторів.

