

## Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л.В.Беш 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 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

**Актуальність теми дисертації.** Протягом останніх років спостерігається значне збільшення частоти алергічних захворювань травного каналу у дітей, водночас суттєво змінилися уявлення щодо їх діагностики, лікування та профілактики. Більше того, маса питань трактується неоднозначно. Перш за все на сьогоднішній день практично відсутні дані щодо справжньої розповсюдженості даної патології серед дитячої популяції України.

Часто для трактування даної патології використовують термін «харчова гіперчутливість», який є збірним і включає значний спектр різної патології. Досі є не до кінця визначеними клініко-параклінічні характеристики різних варіантів захворювань травного каналу, зумовлених алергією. Предметом гострих дискусій є алергічні ураження травного каналу, які в процесі дифдіагностики можуть потребувати застосування інвазивних методів дослідження. Існує потреба опрацювання конкретного комплексу ендоскопічних, морфологічних та імуногістохімічних критеріїв діагностики даної патології.

Далеко не є однозначними і існуючі сьогодні дані щодо впливу конкретних факторів ризику розвитку гастроеїнестинальної патології, зумовленої харчовою алергією, потребують уточнення погенетичні аспекти її формування. Зокрема це стосується досліджень гетерогенності імунних реакцій алергічного запалення травного каналу. Передусім недостатньо вивчена роль ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) у його розвитку.

Протягом останніх років обговорюється, що пошкодження фосфоліпідів мембран ентероцитів і наступне вивільнення жирних кислот, ендогенний синтез яких безпосередньо впливає на метаболічне програмування Т-клітин та продукцію ними прозапальних цитокінів, може впливати на особливості алергічного запалення травного каналу. Однак ці питання потребують поглибленого вивчення.



Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів (зригування, кольки, діарея з домішкою крові тощо) значно ускладнює своєчасну діагностику даної патології, що зумовлює діагностичні і терапевтичні помилки.

Відомо, що «золотим стандартом» лікування харчової алергії, яка зумовлює гастроінтестинальні проблеми, є елімінаційна дієта, тривалість якої активно обговорюється. Потребує поглибленого пошуку відповідь на питання : як впливають на тривалість елімінаційної дієти винний харчовий продукт, особливості перебігу хвороби і тип сенсibiliзації?

Виходячи з вказаного вище, 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 надзвичайно актуальною, оскільки основна її мета – 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.

В представленій до розгляду докторській дисертації дослідження проводилися в декількох напрямках, однак всі вони в роботі взаємопов'язані, логічно підкреслюють актуальність теми дисертації і відповідають меті і завданням дослідження.

Використані в роботі анамнестичні, клінічні, катamnестичні, алергологічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим задачам. Їх дуже велика кількість, вони вдало згруповані. На особливу увагу заслуговує глибина специфічної алергодіагностики із застосуванням методу молекулярної діагностики алергії ImmunoCAP. Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями травного каналу та низька інформативність методів алергодіагностики часто потребували проведення ендоскопічних досліджень для диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишок, хірургічною патологією, целиакією. Для пошуку специфічних діагностичних маркерів алергічного запалення травного каналу, за показаннями проводили ФЕГДС та/або фіброколоноскопію з прицільною біопсією різних відділів слизової оболонки травного каналу та наступним гістологічним, гістохімічним та імуногістохімічним їх дослідженням. Саме це нерідко є єдиною можливістю встановлення правильного діагнозу.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. У



Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів (зригування, кольки, діарея з домішкою крові тощо) значно ускладнює своєчасну діагностику даної патології, що зумовлює діагностичні і терапевтичні помилки.

Відомо, що «золотим стандартом» лікування харчової алергії, яка зумовлює гастроінтестинальні проблеми, є елімінаційна дієта, тривалість якої активно обговорюється. Потребує поглибленого пошуку відповідь на питання : як впливають на тривалість елімінаційної дієти винний харчовий продукт, особливості перебігу хвороби і тип сенсibiliзації?

Виходячи з вказаного вище, 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 надзвичайно актуальною, оскільки основна її мета – 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.

В представленій до розгляду докторській дисертації дослідження проводилися в декількох напрямках, однак всі вони в роботі взаємопов'язані, логічно підкреслюють актуальність теми дисертації і відповідають меті і завданням дослідження.

Використані в роботі анамнестичні, клінічні, катамнестичні, алергологічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим задачам. Їх дуже велика кількість, вони вдало згруповані. На особливу увагу заслуговує глибина специфічної алергодіагностики із застосуванням методу молекулярної діагностики алергії ImmunoCAP. Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями травного каналу та низька інформативність методів алергодіагностики часто потребували проведення ендоскопічних досліджень для диференціальної діагностики з запальними захворюваннями кишок, хірургічною патологією, целиакією. Для пошуку специфічних діагностичних маркерів алергічного запалення травного каналу, за показаннями проводили ФЕГДС та/або фіброколоноскопію з прицільною біопсією різних відділів слизової оболонки травного каналу та наступним гістологічним, гістохімічним та імуногістохімічним їх дослідженням. Саме це нерідко є єдиною можливістю встановлення правильного діагнозу.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. У



дисертації використані дані комплексного обстеження 343 дітей віком від 1 місяця до 3-х років, серед яких 311 дітей з різними варіантами алергічних захворювань травного каналу і 32 дитини аналогічного віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом, які склали групу порівняння.

Дослідження грамотно організовано, що дозволяє швидко орієнтуватися у великому обсязі отриманих результатів. Співставлення груп дослідження було адекватним, групування вдалим і відповідає правилам проведення наукових досліджень.

Усе це, а також застосована сучасна статистична обробка цифрового матеріалу дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі достовірними і обґрунтованими.

**Наукова новизна досліджень та отриманих результатів.** Виконані дослідження дозволили автору вперше визначити біомаркери прозапальної спрямованості ліпідного спектру крові при алергічному запаленні травного каналу у дітей раннього віку залежно від механізму його розвитку на підставі аналізу жирно-кислотного спектру крові та розрахунку метаболомних індексів, які показують перевагу продукції прозапальних цитокінів. Встановлено вірогідне підвищення концентрацій ліпідних медіаторів (цистеїнілових лейкотрієнів) у біологічних середовищах (кров, сеча, слина) дітей раннього віку з алергічним ураженням травного каналу, 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»).

Основні досягнення в діагностиці уражень травного каналу останні десятиліття пов'язані з дослідженням біопсійного матеріалу слизової оболонки травного каналу. У представлений дисертації уточнено особливості ендоскопічних, морфологічних і імуногістохімічних характеристик алергічних уражень травного каналу у дітей раннього віку.

На підставі проведених досліджень обґрунтовано диференційований підхід до лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з алергічним ураженням травного каналу і опрацьовано персоніфіковані схеми лікування із застосуванням в якості супровідної терапії омега-3-поліненасичених жирних кислот, *Lactobacillus rhamnosus* GG або їх ферментативних лізатів у поєднанні з фармакотерапією препаратом монтелукасту.

Науковою новизною слід вважати запропонований до використання алгоритм ранньої діагностики алергічних захворювань травного каналу у дітей раннього віку залежно від характеру вигодовування.



Робота безперечно має і суттєве практичне значення вже хоча б тому, що пропонує чіткий поетапний алгоритм діагностики і лікування захворювань травного каналу, зумовлених харчовою алергією. Для визначення толерантності до білків коров'ячого молока у дітей на штучному вигодовуванні, рекомендовано в умовах стаціонару після ефективної діагностичної елімінаційної дієти при відсутності протипоказань проведення відкритої оральної провокаційної проби з безлактозною сумішшю/молоком. Для діагностики алергії до інших харчових алергенів після ефективної їх елімінації, рекомендовано ротаційне діагностичне введення харчового продукту до раціону.

Запропоновано і впроваджено в практику удосконалений метод дослідження моторики травного каналу, що підтримано патентом України на винахід №115287 «Спосіб діагностики стану шлунково-кишкового тракту при харчовій непереносимості у дітей раннього віку за допомогою водневого дихального тесту».

Рекомендовано для оцінки стану інтолерантності до лактози та лактозозалежного надлишкового бактеріального росту в кишечнику проведення водневого дихального тесту з навантаженням харчовою лактозою.

Аргументовано доцільність включення в діагностичний алгоритм для моніторингу активності запального процесу визначення маркерів активності алергічного запалення, зокрема фекального кальпротектину.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються у роботі багатьох лікувальних та навчальних закладах різних регіонів України.

Отже, аналіз проведених у дисертації досліджень дозволяє стверджувати, що одержані дані мають наукове та практичне значення.

Дисертація оформлена у відповідності з встановленими правилами. Обсяг дисертації – 279 сторінок друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Бібліографія містить 322 джерела (62 - кирилицею та 260 - латиною). Робота вдало ілюстрована 18 таблицями і 41 рисунком. Дисертація містить 2 додатки.

В огляді літератури автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Аналітичний огляд праць, присвячених цій проблемі написаний грамотно, всебічно висвітлені окремі дискусійні питання. Настільки цікаво, що просто захоплює. Відчутно, що автор працювала з першоджерелами.

У розділі, присвяченому матеріалам і методам дослідження чітко визначений напрямок дисертаційного дослідження, вдало зроблене групування різнонаправлених методик і детально висвітлені використані в роботі сучасні методи дослідження.



Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що робота написана досвідченим науковцем і водночас високо фаховим лікарем-клініцистом. Основна заслуга цієї роботи – це новаторський підхід, пошук і апробація комплексного підходу до вирішення проблем алергічних уражень травного каналу у дітей раннього віку.

У розділі «Структура та клінічні особливості перебігу алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку» хочу відзначити грамотність трактування стану мікрофлори кишок і аналіз вивчення стану інтолерантності до лактози та синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці за допомогою водневого дихального тесту. На особливу увагу заслуговує представлена діагностика харчової алергії за результатами діагностичного введення харчового продукту

Дуже цікавим є другий розділ власних досліджень, присвячений ендоскопічним та морфологічним особливостям алергічного запалення слизової оболонки травного каналу у дітей раннього віку.

Наступні три розділи ілюструють глибину вивчення особливостей жирно-кислотного спектру крові та цитокінового профілю у дітей раннього віку з алергічними захворюваннями травного каналу, представлені лейкотрієнові механізми патогенезу алергічного запалення.

На особливу увагу заслуговує розділ, присвячений розробці та оцінці ефективності запропонованих методів діагностики та лікування алергічних захворювань травного каналу у дітей раннього віку

Беззаперечною цінністю роботи є розділ, присвячений узагальненню результатів. Там є і аналіз, і елементи дискусії. Він є хорошим підсумком всієї роботи.

Основні положення і результати досліджень оприлюднені та обговорені на вітчизняних і міжнародних конференціях.

Результати дисертаційної роботи опубліковані у 28 наукових працях, 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.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Отже, дисертаційна робота Гайдучик Г.А., подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (14.01.10 - педіатрія), є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності, окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом.



Однак, такі недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

В порядку дискусії хотіла б почути відповіді на такі запитання:

1. Сьогодні активно обговорюються еозинофільні захворювання травного каналу у дітей. Результатом таких обговорень є наявність чітких діагностичних критеріїв даної патології. Які критерії Ви використовували для встановлення діагнозу еозинофільних захворювань травного каналу у дітей раннього віку?
2. Уніфікація елімінаційно-провокаційного тесту практично відсутня на сьогоднішній день і водночас це золотий стандарт діагностики. Чи всім дітям можна проводити провокацію, чи не бачили ви в своїй практиці анафілаксію при проведенні провокації?
3. Біопсія слизової оболонки кишок дає нам відповіді на питання, на які ми іншим способом відповісти просто не можемо. Якими на Ваш погляд є показання до проведення біопсії?

Висновок. 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 закінченою науково-дослідною роботою. Вона містить нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної педіатрії, яка полягає у підвищенні ефективності діагностики, лікування і профілактики алергічних захворювань травного каналу у дітей раннього віку.

За актуальністю теми, методичним рівнем її розробки, новизною та практичним значенням отриманих результатів робота Гайдучик Г.А. повністю відповідає вимогам п. 10, 12 “Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Д.мед. н., професор  
завідувач кафедри педіатрії №2  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького



*Л. В. Беш*  
Л. В. Беш

Підпис професора Л.В. Беш засвідчує:

Учений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького

*С.П. Ягело*  
С.П. Ягело