

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора,
головного наукового співробітника відділення дитячої ревматології та
автозапальних захворювань ДУ «ШАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН
України» Омельченко Людмили Іванівни

на дисертаційну роботу Горянської М.Г. «Оптимізація
діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у
дітей раннього віку з урахуванням вітаміну D – залежних механізмів
її формування», поданої до разової спеціалізованої вченої ради
ДУ «ШАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»,
створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ШАГ ім. акад.
О.М.Лук'янової НАМН України» (протокол №9 від 10.11.2022) та
Наказу ДУ «ШАГ ім. акад. О.М.Лук'янової НАМН України» №25-
33/1/97 від 15.11.2022, на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність дисертаційної роботи М.Г. Горянської обумовлена сталим зростанням алергічної патології серед населення всього світу.

Особливої гостроти набуває проблема гастроінтестинальної харчової алергії у дітей, насамперед, оскільки одночасно зі значним зростанням її частоти збільшується кількість важких клінічних форм, стійких до існуючих методів лікування.

Привертають увагу нещодавно опубліковані дані про те, що зростання алергічної патології у світі співпало зі збільшенням розповсюдженості дефіциту вітаміну D та його недостатності серед дорослої та дитячої популяції.

Интерес до цього вітаміну пов'язаний з тим, що наприкінці 20 сторіччя були отримані дані про наявність у вітаміну D “некласичних” позаскелетних ефектів. Зокрема, виявлена його участь в регуляції імунних реакцій, яка

дендритних клітин, проліферації активних Т- і В-лімфоцитів, що стало підґрунтям для припущення важливої ролі вітаміну D в патогенезі аутоімунних та алергічних захворювань.

На теперішній час отримано достовірні дані про знижену забезпеченість або дефіцит вітаміну D в організмі у більшості хворих на бронхіальну астму, алергічний риніт та атопічний дерматит. Розроблено та впроваджуються в практику різні методи саплементації вітаміну D для дітей з цією патологією. Проте роль вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку не досліджена, не уточнено його вплив на показники алергічного запалення в організмі та взаємозв'язки з генетичною складовою реалізації порушень толерантності до харчових антигенів і розвитку харчової алергії у пацієнтів.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційна робота Горянської Марини Геннадіївни «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітамін D – залежних механізмів її формування» є надзвичайно актуальною, оскільки метою її є оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення особливостей цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D, поліморфізму пов'язаних з ним генів та розробки диференційованих алгоритмів корекції D-вітамінної недостатності.

Автором відповідно меті сформульовано 5 конкретних завдань та визначено і застосовано для їх вирішення сучасні клінічні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні, протокольні алергологічні (оцінка рівнів загального та специфічних імуноглобулінів в сироватці крові, відкрита оральна провокаційна проба), генетичні (визначення поліморфізмів гену вітамін D-зв'язуючого білка та гену рецептору вітаміну D) та сучасні методи медико-статистичного аналізу.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені достатнім обсягом клінічних спостережень. Автором обстежено 103 дитини віком від 1 місяця до 3-х років. За критеріями включення до

основної групи відібрані 77 дітей раннього віку з проявами гастроінтестинальної харчової алергії; до групи порівняння увійшли 26 дітей такого ж віку з необтяженим індивідуальним та сімейним алергологічним анамнезом, які були практично здорові або мали функціональні розлади шлунково-кишкового тракту.

Отримані результати клінічного обстеження та дані біохімічного, імунологічного та генетичного досліджень детально проаналізовані. Автор дисертації проявила себе як кваліфікований лікар та здібний до наукової роботи фахівець, котрий добре володіє матеріалом своїх спостережень, вмів об'єктивно оцінювати і осмислювати результати, отримані при обстеженні пацієнтів і робити відповідні висновки.

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи полягає в тому, що автором доведена наявність у більшості дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%) недостатності вітаміну D в організмі порівняно з дітьми такого ж віку без алергії (15,4%).

Отримано нові дані щодо поліморфізму генів, пов'язаних з транспортом та реалізацією ефектів дії вітаміну D при цій патології. Показано, що гомозиготний генотип T/T поліморфного варіанту rs7041 гена вітаміну D-зв'язуючого білку частіше зустрічається при алергічному запаленні травного тракту, а у дітей без алергії вірогідно частіше виявляється гомозиготний генотип A/A поліморфного варіанта BsmI гена рецептору вітаміну D.

Вперше встановлено, що у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією мають місце порушення цитокінового статусу з підвищенням сироваткових рівнів прозапального інтерлейкіну-17 та регуляторного інтерлейкіну-10, що відображає наявність алергічного запалення в організмі.

Отримані дані стали теоретичним підґрунтям для розробки автором удосконаленого методу лікування дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією шляхом включення до загальноприйнятої терапії саплементації вітаміну D у поєднанні з комбінованим пробіотичним комплексом, який містить життєздатні лакто- та біфідобактерії і сприяє покращенню процесів

всмоктування в кишечнику. Визначено тривалість курсу лікування пацієнтів в залежності від перебігу харчової алергії та результатів генетичного обстеження хворих щодо виявлення поліморфізмів гену вітамін D-зв'язуючого білку та гену рецептору вітаміну D.

Практичне значення результатів полягає в оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.

Для впровадження в клінічну практику рекомендовано обов'язкове визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові для оцінки вітамін D статусу хворих з гастроінтестинальною харчовою алергією раннього віку.

Для підвищення ефективності лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку розроблено та апробовано метод патогенетично обґрунтованої корекції недостатності вітаміну D в організмі шляхом застосування міцелярного водного розчину холекальциферолу у поєднанні з комплексним пробіотиком. Рекомендовано тривалість прийому вітаміну D з пробіотиком протягом 1 місяця для всіх хворих і до 3-х місяців для пацієнтів з важкою гастроінтестинальною харчовою алергією на тлі наявності поліморфізму генів, пов'язаних з обміном та ефектами дії вітаміну D.

Основні положення дисертації викладено у 10 наукових працях, із них 5 опубліковано у наукових фахових виданнях України, з яких 1 стаття – у періодичному науковому виданні, що входить до наукометричної бази Scopus та 1 – у виданні з наукометричної бази Web of Science, 4 – тези наукових праць.

Дисертація викладена державною мовою на 162 сторінках принтерного тексту, включає вступ, огляд літератури за темою дисертації, характеристику матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел літератури та 2 додатки (список опублікованих праць, відомості про апробацію результатів дисертації).

Перелік літературних джерел включає 224 джерела, з них кирилицею – 50, латиницею – 174.

Щодо окремих розділів дисертації, то треба відмітити як позитивний факт те, що огляд літератури всебічно висвітлює стан проблеми гастроінтестинальної харчової алергії у дітей. Автор наводить дані про її розповсюдженість, прийняті класифікації, патогенетичні механізми формування з акцентом на імунологічних особливостях і ролі дефіциту вітаміну D у алергічних змінах в організмі, представлено сучасні підходи до діагностики та лікування, акцентовано увагу на важливості оцінки статусу вітаміну D у дітей та методах його оптимізації.

Згідно сучасним вимогам до дисертаційної роботи детально представлено матеріали і методи дослідження. Наведено дизайн, вказано про додержання основних положень біоетики та законодавства при проведенні наукових досліджень у пацієнтів дитячого віку.

Розділи, що містять дані клінічних спостережень автора, результати цілеспрямованих біохімічних, імунологічних та генетичних досліджень у обстежених дітей викладені грамотно, доступно, ілюстровані 18 таблицями та 14 рисунками.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи Горянської М.Г. немає.

В процесі рецензування дисертації виникло **ряд запитань**, відповіді на які бажано заслухати при обговоренні результатів дисертаційної роботи.

1. Яку форму з існуючих фармакологічних препаратів вітаміну D було обрано для саплементації цього вітаміну у пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією? Чим був обґрунтований вибір препарату?
2. Яку роль відіграє інтерлейкін -10 в організмі? І як можна пояснити підвищення його концентрації в крові при гастроінтестинальній харчовій алергії?
3. При проведенні саплементації вітаміну D пацієнтам був рекомендований одночасний прийом пробіотика, що включає певні

штами лакто- та біфідобактерій. Чим можна пояснити такий підхід з позиції механізму дії зазначеного пробіотичного комплексу?

Висновок

Дисертаційна робота Горянської Марини Геннадіївни на тему «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітаміну D – залежних механізмів її формування» виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України Шадріна Олега Геннадійовича, яка подана до разової спеціалізованої вченої ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 228 “Педіатрія” є завершеним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної задачі педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D та поліморфізму генів, пов’язаних з процесами транспорту та ефектами дії вітаміну D та розробки диференційованих шляхів корекції його недостатності в організмі.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота Горянської М.Г. на тему «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітаміну D – залежних механізмів її формування» 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.

Опонент:

Головний науковий співробітник відділення
дитячої ревматології та автозапальних захворювань
ДУ «ІПАГ імені академіка О.М.Лук'янової
НАМН України», доктор медичних наук,
професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Омельченко Л.І.

Підпис проф. Л.І.Омельченко засвідчую
Вчений секретар ДУ «ІПАГ імені
академіка О.М.Лук'янової

НАМН України», к.м.н.



Мірошников О.О.