

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора, головного наукового співробітника відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» Уманець Тетяни Рудольфівни на дисертаційну роботу Горянської Марини Геннадіївни «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 «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №9 від 10.11.2022) та Наказу ДУ «ІПАГ 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 теми дослідження.

Харчова алергія (ХА) є однією з важливих проблем сучасної педіатрії, оскільки часто виникає з перших місяців життя дитини і має великий вплив на формування респіраторних алергічних захворювань в старшому віці (Ю.Г. Антипкін, N.G. Papadopoulos, 2020).

Найбільша частота ХА відзначається у дітей, саме, з перших років життя і складає за даними різних авторів до 10-20 % (SH. Sicherer та співавт., CM Warren та співавт. 2020), а особливістю її перебігу в ранньому віці є висока частота уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (JC .Caubet. та співавт., 2020). Враховуючи гетерогенність імунологічних механізмів розвитку гастроінтестинальної ХА (ГІХА), схожість клінічної симптоматики з функціональними та інфекційними захворюваннями ШКТ, виникає безліч діагностичних помилок в реальній клінічній практиці лікаря-педіатра і призводить до тривалих і складних

елімінаційних дієт, а також нераціонального медикаментозного лікування, що впливає на подальший фізичний розвиток дитини та його якість життя.

Відомо, що існує патогенетичний взаємозв'язок між розвитком ХА та забезпеченістю організму вітаміном D (BD), реалізація біологічних ефектів якого частково залежить від генетичних факторів. Важливою генетичною детермінантою BD статусу є поліморфізми гена рецептора вітаміна D (*VDR*) та вітамін D- зв'язуючого білку (*VDBP*), серед яких поліморфні варіанти BsmI та rs7041 мають функціональну значущість для метаболізму BD.

Однак, до теперішнього часу залишаються до кінця не визначеними патогенетичні механізми впливу вітаміну D на перебіг гастроінтестинальної ХА з урахуванням генотипу за поліморфізмом BsmI гена *VDR* та rs7041 гена *VDBP*, диференційовані підходи до саплементації вітаміном D у даної категорії хворих.

Тому враховуючи недостатньо вивчені вітамін D – залежні механізми у формуванні та перебігу ГІХА дітей раннього віку, що визначають патогенетичні підходи до корекції вітамін D статусу, дисертаційну роботу Горянської Марини Геннадіївни «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітамін D -залежних механізмів її формування», яка мала на меті оптимізувати ефективність діагностики та лікування гастроінтестинальних проявів ХА у дітей раннього віку на підставі вивчення факторів ризику, забезпеченості організму вітаміном D, цитокінового статусу, поліморфізму генів та розробки диференційованих алгоритмів корекції дефіциту вітаміну D, можна вважати актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Удосконалити методи профілактики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на основі вивчення клініко-метаболічних особливостей перебігу захворювання» (№ держреєстрації 0120U100170; 2020-2022 р.). Дисертант була співвиконавцем зазначеної роботи.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Отримані додаткові наукові дані, які стосуються особливостей клінічного перебігу різних форм ГІХА у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D та факторів ризику їх формування.

Доведено, що ГІХА у 71,4 % дітей раннього віку супроводжується недостатнім рівнем концентрації 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) в сироватці крові.

Вперше визначено генотипи та частоту алелей поліморфізму генів *VDR* та *VDBP*, які асоційовані з ризиком розвитку ГІХА та асоційовані з ефективністю саплементації холекальциферолом.

Вперше вивчено взаємозв'язок між вітаміном D статусом та сироватковою концентрацією прозапального інтерлейкіну-17A та регуляторного інтерлейкіну-10 у дітей раннього віку з ГІХА.

Вперше науково обґрунтовано та вивчено ефективність застосування комбінації пробіотичного комплексу, що містить $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus rhamnosus* ATCC53103 і $0,5 \times 10^9$ КУО життєздатних бактерій *Bifidobacterium breve* BR03, та холекальциферолу.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження суттєво доповнили наукові знання щодо BD - залежних механізмів формування та клініко-параклінічного перебігу ГІХА у дітей раннього віку, що має значну теоретичну цінність для науково-освітньої галузі.

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

З метою прогнозування розвитку ГІХА у дітей раннього віку, ризику гіповітамінозу BD та ефективності саплементації холекальциферолом запропоновано проводити визначення поліморфізмів гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом *VsmI* та гену вітаміну D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041.

Для підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей раннього віку з ГІХА обґрунтована доцільність застосування комбінації пробіотичного комплексу (*Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve*) з холекальциферолом.

Таким чином, в дисертаційній роботі Горянської Марини Геннадіївни удосконалено підходи до ведення дітей раннього віку з ГІХА, якими передбачено вивчення особливостей клінічного перебігу, імунологічних біомаркерів системного запалення (інтерлейкіну-17А та інтерлейкіну-10), генотипів поліморфізму генів *VDR* та *VDBP* в залежності від ВД статусу, розробка та визначення ефективності лікувально-профілактичного комплексу із застосуванням пробіотичного комплексу (*Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve*) та саплементації холекальциферолом.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

В роботі використані сучасні методи дослідження, які здатні повною мірою вирішити поставлені завдання і свідчать про високий методичний та науковий рівень роботи. Робота виконана на достатній кількості випадків: у дослідженні взяли участь 103 дитини віком від 1 місяця до 3 років, серед яких 77 дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Вибір методів статистичної обробки отриманих результатів відповідає поставленим завданням дослідження, враховує характеристики та особливості вибірок.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовано впливають із аналізу отриманих результатів дослідження.

Дисертація виконана згідно правил ІСНАЛСР, Гельсінкської декларації (2008 р.) і Конвенції про захист прав і гідності людини у разі участі її у біомедичних дослідженнях, де вона виступає їх об'єктом.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях України, з яких 1- у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus, та 1 – у періодичному науковому виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science, 4 тез у збірниках наукових праць.

Оцінка оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 162 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, дизайну дослідження, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Дисертація ілюстрована 18 таблицями та 14 рисунками. Список літератури містить 224 джерела, із них 174 латиницею та 50 кирилицею.

Правильний методичний підхід, високий рівень проведених досліджень цілком позитивно характеризує дисертаційну роботу Горянської М.Г.

У *вступі* чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення.

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячений сучасним поглядам на проблему гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку. Представлено класифікацію, механізми розвитку ГІХА, імунологічні особливості, роль вітаміну D в патогенезі ГІХА, підходи до діагностики та лікування даної категорії дітей.

Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми дисертаційного роботи.

У *розділі 2* «Матеріал та методи досліджень» наведені групи спостереження, основні етапи і структура роботи, що свідчить про виважений методологічний підхід до проведення дослідження. Обсяг використаних методів дослідження та статистичної обробки одержаних результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам.

Розділ 3 В підрозділі 3.1 представлено результати вивчення факторів ризику ГІХА у обстежених дітей. Автором встановлено, що вірогідними факторами ризику розвитку ГІХА були обтяжений акушерський анамнез у матерів даного контингенту пацієнтів, антибіотикотерапія та штучне вигодовування в перші місяці життя, алергічні та шлунково-кишкові захворювання у батьків даної когорти дітей.

У підрозділі 3.2 представлено клініко-параклінічну характеристику обстежених дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією. Автором проведено аналіз причинних харчових алергенів, симптомів ГІХА та результати загально-клінічних методів дослідження.

Дисертантом визначено, що в структурі гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку переважає ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками (63,6%); меншу частоту мають проктоколіт, індукований харчовими білками (15,6%), ентеропатія, індукована харчовими білками (11,7%) та негайна гастроінтестинальна гіперчутливість (9,1%), які проявляються діарейним синдромом (66,2%) з домішками слизу (62,3%) та/або крові (31,2%), вегето-вісцеральним (66,2%) синдромом, порушенням апетиту (64,9%), метеоризмом (62,3%), абдомінальним болем (46,8%), зригуванням (29,9%), блюванням (23,4%) та закрепом (18,2%). У 42,8% дітей ГІХА реєструвалась на тлі atopічного дерматиту та у 20,8% супроводжувалась гіпохромною анемією.

Встановлені основні харчові тригери, які індукують розвиток алергічного запалення ШКТ у дітей раннього віку - білки коров'ячого молока (81,8 %), курячого яйця (40,3 %), пшениці (15,6 %) та сої (5,2 %).

Підрозділ 3.3. присвячений стану мікробіоти кишківника у дітей раннього віку з ГІХА. Доведено, що для дітей раннього віку з алергічними захворюваннями ШКТ характерні порушення мікробіоценозу товстої кишки у вигляді зниження кількості біфідо- та лактобактерій, надмірного росту представників умовно-патогенної флори.

У *розділі 4* автором представлено стан забезпеченості вітаміном та особливості поліморфізму гену рецептору вітаміну D і гену рецептору вітамін D-зв'язуючого білку у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією.

У підрозділі 4.1 дисертантом відображено результати вивчення стану забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку з ГІХА. Встановлено, що 71,4 % дітей з ГІХА мали гіповітаміноз D з найнижчими показниками у дітей з індукованою білками їжі алергічною ентеропатією. Доведено залежність

концентрації 25 (ОН) D від інтенсивності синдрому мальабсорбції, що може бути пов'язано з розладом всмоктування вітаміну D у кишківнику.

Підрозділ 4.2 характеризує результати вивчення особливостей поліморфізмів BsmI гену *VDR* та rs7041 гену *VDBP* обстежених дітей.

Проведений автором аналіз поліморфного варіанта BsmI A/G (rs 1544410) гена *VDR* показав перевищення частоти алелю G у обстежених з ГІХА (64,6%) в порівнянні з частотою алелю A (35,4 %). Відмічалось також переважання генотипу G/A (62,5% дітей), на противагу генотипу G/G, який мали 33,33% обстежених. Серед дітей, які не мали алергічної патології, вірогідно частіше відмічався гомозиготний генотип A/A (33,33%) в порівнянні з пацієнтами з ГІХА ($p < 0,05$). Це дозволило встановити генотип, що може бути захисним проти розвитку ГІХА.

Автором також визначено, що в групі дітей з ГІХА вірогідно частіше відмічались гомозиготи T/T ($p < 0,05$) в поліморфізмі rs7041 гену *VDBP*, що дає можливість припустити даний генотип як фактор, пов'язаний з ризиком розвитку ГІХА. Дисертантом проведений аналіз розподілу зазначених поліморфізмів генів *VDR* та *VDBP* в залежності від клінічних форм ГІХА та рівнів забезпеченості вітаміном D. Це дозволило встановити групи ризику щодо розвитку гіповітамінозу D у дітей з ГІХА.

Розділ 5 присвячений особливостям цитокінового статусу у дітей раннього віку з ГІХА.

Отримані автором результати вивчення цитокінів IL-10 та IL-17A у обстежених дітей, виявили збільшенням концентрацій даних цитокінів в сироватці крові, особливо при гіповітамінозі D, що підтверджує взаємозв'язок вітаміну D з імунологічною відповіддю при алергічному запаленні.

Хоча не було у автора завдання проаналізувати взаємозв'язок між вивченими поліморфізмами генів *VDR* та *VDBP*, станом забезпеченості вітаміном D та цитокіновим статусом, це б поглибило б отримані наукові дані щодо VD-залежних механізмів в патогенезі ГІХА та відокремлення груп високого ризику.

В розділі 6 вивчено ефективність індивідуалізованої терапії ГІХА у дітей раннього віку із застосуванням пробіотичної терапії та саплементції холекальциферолом.

Автором проведений аналіз динаміки клінічних симптомів, концентрації ІЛ-10, ІЛ-17А та 25(ОН) D в дітей з ГІХА в групах спостереження, включаючи ефективність саплементції від частоти генотипів вивчених поліморфізмів генів *VDR* та *VDBP*. Це дало дисертанту науково обґрунтувати практичні рекомендації щодо персоніфікованого призначення пробіотичної терапії та саплементції холекальциферолом.

Одержані дисертантом результати стали підґрунтям до висновків та практичних рекомендацій.

Висновки дисертаційної роботи впливають зі змісту роботу і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

Список використаних літературних джерел достатній та оформлений у відповідності до сучасних вимог.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати роботи впроваджені в лікувальну роботу Комунального некомерційного підприємства “Міська дитяча клінічна лікарня № 19” Харківської міської ради та Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Отримані результати роботи заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність лікарів-алергологів, педіатрів, сімейних лікарів. Було б доцільно використовувати їх у навчальному процесі студентів старших курсів медичних вузів і в післядипломній освіті.

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.

При розгляді дисертаційної роботи Горянської Марини Геннадіївни на здобуття наукового ступеня доктора філософії не було виявлено порушень академічної доброчесності та порушень норм біоетики.

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів не має.

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Проктоколіт, індукований харчовими білками вважається найбільш легкою формою ГІХА у дітей раннього віку. Чим Ви можете пояснити найбільш високі показники ІІ-10 та ІІ-17А у дітей з даною формою ГІХА порівняно з дітьми з ентероколітичним синдромом, індукований харчовими білками як проявом тяжкої форми ГІХА?
2. Згідно Вашим спостереженням, чи відмічався взаємозв'язок між генотипами та частотою алелей поліморфізмів генів *VDR* та *VDBP*, які Ви вивчали, з розвитком певних клінічних форм ГІХА ?
3. Інтерлейкіну-10 відводиться роль в придбанні оральної імунологічної толерантності у пацієнтів з алергічним запаленням ШКТ. Згідно Вашим результатам дослідження встановлено збільшення даного цитокіну у дітей з ГІХА. Як Ви можете це пояснити ?
4. Як запропонована Вами терапія впливала на розвиток толерантності до причинних харчових протеїнів у обстежених Вами пацієнтів ?

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Горянської Марини Геннадіївни «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітамін D -залежних механізмів її формування» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення актуальної наукової задачі педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування гастроінтестинальних проявів ХА у дітей раннього віку шляхом вивчення факторів ризику, забезпеченості організму вітаміном D,

цитокінового статусу, поліморфізму генів та розробки диференційованих алгоритмів корекції дефіциту вітаміну D.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом та методологією проведених досліджень, значимістю отриманих результатів дисертаційна робота повністю 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, а її автор – Горянська Марина Геннадіївна заслуговує на присудження їй наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Головний науковий співробітник відділення
захворювань органів дихання та респіраторних
алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН
України», доктор медичних наук,
професор

Т.Р. Уманець

Підпис засвідчую, вчений секретар ДУ «Інститут
педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України»,
кандидат медичних наук



О.О. Мірошников