

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора, завідувача кафедри педіатрії №2**

**Полтавського державного медичного університету**

**Крючко Тетяни Олександрівни**

**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 ШПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України, створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ ШПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України (протокол №9 від 10.11.2022) та Наказу ДУ ШПАГ 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 дисертації.** Поширеність алергічних захворювань швидко зростає впродовж останніх років особливо серед дітей раннього віку, з'являються більш важкі клінічні форми алергічної патології, що часто характеризуються стійкістю до лікування. Алергічне ураження саме травного тракту у дітей перших років життя є особливо актуальним, оскільки зустрічається у більшій частині дітей раннього віку з харчовою алергією.

Рівень недостатньої забезпеченості вітаміном D також залишається високим в нашій країні та чинить негативний вплив на перебіг багатьох захворювань, тож дослідження питання патогенетичного впливу вітаміну D при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку є своєчасним та перспективним. Проблеми оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D, поліморфізму його генів та розробки диференційованих шляхів корекції недостатньої забезпеченості



вітаміном D, вирішенню яких присвячена дисертаційна робота Горянської М.Г. під керівництвом проф. Шадріна О.Г., є актуальними та мають важливе медико-соціальне значення.

Мета роботи є цілком обґрунтованою. Дизайн дослідження дисертаційної роботи чіткий та логічний; методики, які використовувались, є сучасними.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дану дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України» за темою «Удосконалити методи профілактики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на основі вивчення клініко-метаболических особливостей перебігу захворювання» (№ держреєстрації 0120U100170).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Дисертантом комплексно досліджені та проаналізовані клініко-параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D. Автор визначив вірогідно вищу частоту недостатнього рівня сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%), в порівнянні з дітьми аналогічної вікової групи без алергічної патології (15,4%), ( $p < 0,05$ ).

Вперше дисертант встановив особливості поліморфізмів гену вітаміну D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041 та гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI у дітей української популяції, що мали гастроінтестинальну харчову алергію та дітей без алергічної патології.

Автор вперше виявив достовірно вищі концентрації прозапального інтерлейкіну-17A та регуляторного інтерлейкіну-10 в сироватці крові у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

Автором запропонована та апробована індивідуалізована покращена схема саплементації вітаміну D в поєднанні з пробіотичним комплексом Lactobacillus



rhamnosus GG та *Bifidobacterium breve* BR03 на тлі базисного лікування у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, яка дозволила ефективніше підвищити концентрацію 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові дітей раннього віку з алергічним ураженням травного тракту, порівняно з моносаплементациєю вітаміну D.

Вперше проаналізовано генотип T/T поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D- зв'язуючого білку як фактору ризику недостатнього засвоєння вітаміну D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Нові отримані в роботі дані дозволять покращити діагностику та лікування алергічних захворювань шлунково-кишкового тракту завдяки визначенню сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу та подальшої корекції виявлених відхилень шляхом саплементациї міцелярного водного розчину холекальциферолу з пробіотичним комплексом *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* під контролем концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові. А врахування поліморфізмів гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041 допоможе у виявленні генетичної схильності розвитку гастроінтестинальної харчової алергії та недостатньої забезпеченості вітаміном D.

Проведені впровадження результатів дисертаційного дослідження в лікувальну роботу закладів охорони здоров'я України (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»).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Горянської М.Г. є достатньою та базується на аналізі літературних джерел за темою роботи, коректно визначеної мети та постановці завдань дослідження, використанні апробованих методів**



клінічних та лабораторних досліджень з подальшим співставленням отриманих результатів, коректному формулюванні висновків дисертації.

Дисертаційна робота виконана на достатньому обсязі клінічних спостережень. При виконанні роботи застосовані загальноклінічні, біохімічні, мікробіологічні, алергологічні, інструментальні, сучасні імунологічні і генетичні методи, що відповідають меті та задачам дисертації. Отримані дані оброблені сучасними методами статистики та ретельно проаналізовані.

За обсягом і структурою дисертаційна робота Горянської Марини Геннадіївни відповідає новим вимогам.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 – статей у фахових виданнях України, 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.

### **Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.**

У «Вступі» дисертанткою обґрунтована актуальність теми, сформульовані мета та задачі дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження, викладені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, наведені дані про публікації та апробації результатів роботи. Мета відповідає темі роботи. Завдання дослідження загалом відповідають меті роботи.

У розділі 1 (огляд літератури) дисертант надає актуальні дані світової та вітчизняної літератури щодо тематики дослідження. Аналіз огляду літератури свідчить про достатню орієнтацію автора в питаннях поставленої проблеми та доцільність проведення наукових досліджень з обраної теми. Автор висвітлює, що ризики виникнення вітамін D-дефіцитних станів в категорії дітей раннього віку та при алергічному запаленні, викликають необхідність оцінки стану забезпеченості вітаміном D у пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією раннього віку та пошуку можливих патогенетичних механізмів обґрунтування.



**Розділ 2** присвячений опису організації дослідження та його дизайну, обґрунтовується доцільність вибору основних методів дослідження та їх виконання, а також методів статистичної обробки отриманих результатів.

**У розділі 3** дисертантом описані результати обстеження 103 дітей віком до 3 років, які були розділені на 2 групи. Основну групу склали 77 пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією, групу порівняння 26 дітей з необтяженим індивідуальним та алергологічним анамнезом. Детально проаналізовані анамнестичні фактори сприяли обґрунтуванню факторів ризику розвитку гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, врахування яких дозволить поліпшити ефективність профілактики та ранню діагностику даної патології і забезпечить можливість ранньої корекції алергічного захворювання травного тракту у пацієнтів даного вікового контингенту. Були детально проаналізовані та зазначені особливості клінічних проявів гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, а також особливості, виявлені при лабораторній та інструментальній діагностиці, що обґрунтовує важливість більш глибокого обстеження дітей з алергічним запаленням шлунково-кишкового тракту. Також наведені особливості мікробіому кишечника у даних пацієнтів, що важливо для корекційної тактики порушень. Отримані дані прораховані з використанням сучасних статистичних методів.

**Розділ 4** присвячений вивченню стану забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з алергічним ураженням травного тракту. Розглянуті рівні вітаміну D відповідно формам гастроінтестинальної харчової алергії, характеру вигодовування, описана характеристика клінічних проявів залежно від забезпеченості вітаміну D. Детально визначені особливості поліморфізмів BsmI гену рецептору вітаміну D та rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку у дітей з алергічним запаленням травного тракту, що можуть бути використані для посилення діагностики та лікування алергічних уражень шлунково-кишкового тракту. Розділ насичений таблицями та рисунками, що полегшує сприйняття даних.

**В розділі 5** наведено особливості рівнів цитокінів (прозапального



інтерлейкіну-17А та регуляторного інтерлейкіну-10) у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, проведений аналіз особливостей даних цитокінів залежно від рівня забезпеченості вітаміном D. Виявлено вищі концентрації зазначених цитокінів у дітей з алергічним запаленням шлунково-кишкового тракту та більш високі при недостатній забезпеченості вітаміном D.

**Розділ 6** присвячений аналізу результатів застосування спеціально підбраного індивідуалізованого терапевтичного комплексу при гастроінтестинальній харчовій алергії у дітей раннього віку. Автор дисертаційної роботи застосував комплексний курс лікування з призначенням вітаміну D у щоденній дозі 2000 МО пацієнтам з алергічним захворюванням шлунково-кишкового тракту та недостатньою забезпеченістю вітаміном D, який сприяв нормалізації сироваткової концентрації 25(OH)D у 76,3% обстежених через 1 місяць терапії. Водночас на фоні лікування відбулось зниження рівня алергічного запалення з достовірним зниженням концентрації інтерлейкіну-17А. Крім того, автором було запропоновано та обгрунтовано ефективність додавання пробіотичного комплексу з *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* до курсу саплементації вітаміну D на фоні базисної терапії гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку, яке сприяло вірогідно більшим рівням підвищення концентрації 25(OH)D в сироватці крові.

Висновки відповідають меті і завданням дослідження, впливають з суті роботи, мають теоретичне та практичне значення.

Фактичний матеріал систематизовано в 18 таблицях та проілюстровано 14 рисунками. Робота написана українською літературною мовою, добре сприймається.

Представлена дисертаційна робота має як теоретичне, так і наукове та прикладне значення.

**Недоліки, зауваження і побажання до представленої роботи:**

1. В рукописі дисертації зустрічаються не зовсім вдалі стилістичні вислови;
2. Не всі діаграми мають однаковий формат.

Вищенаведені зауваження не є істотними, не впливають на позитивну оцінку



роботи, не знижують її наукової цінності. Дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки.

**У процесі ознайомлення із дисертацією виникли запитання:**

1. Враховуючи неспецифічність скарг, наскільки часто у пацієнтів, які госпіталізувалися у відділення з підозрою на гастроінтестинальну харчову алергію, в подальшому встановлювався інший діагноз? На Вашу думку, чи може зменшити цей відсоток впровадження результатів проведених Вами досліджень?
2. Чи є відповідно даним Вашого дослідження зв'язок між прийомом матерями вітаміну D під час вагітності та забезпеченістю дітей раннього віку вітаміном D?

**Висновок**

Таким чином, 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» під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України Шадріна О.Г., яка представлена до разової спеціалізованої вченої ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною цінністю, а також висновками, котрі випливають із змісту роботи, є завершеною висококваліфікованою науковою працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати в галузі медичної науки, а саме педіатрії, що розв'язують важливе наукове завдання щодо оптимізації діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D, поліморфізму його генів та розробки диференційованих шляхів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

Дисертація Горянської М.Г. на тему «Оптимізація діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку з урахуванням вітаміну



D – залежних механізмів її формування» повністю відповідає вимогам п. 6,7,8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», 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:

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри педіатрії №2

Полтавського державного медичного університету



Т.О. Крючко

Підпис проф. Т.О. Крючко засвідчую

Вчений секретар Вченої ради Полтавського

державного медичного університету к.б.н.



В.Л. Філатова