

ВІДГУК

**офіційного опонента - доктора медичних наук,
професора кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця
Починок Тетяни Вікторівни**

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 «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №9 від 10.11.2022) та Наказу ДУ «ІПАГ імені академіка 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 проблеми, розглянутої дисертанткою Горянською Мариною Геннадіївною, не викликає жодного сумніву, адже поширеність харчової алергії збільшується в світі та складає до 20% у дітей раннього віку. Ураження шлунково-кишкового тракту, який одним з перших стикається з алергеном та стає мішенню алергічного запалення, мають більше половини дітей з харчовою алергією перших років життя.

Дослідження останніх років показало, що дефіцит вітаміну D₃ в організмі може сприяти розвитку різних патологічних процесів у дітей: рахіту, остеомалаяції, остеопорозу, карієсу зубів, серцево-судинної патології, вторинної імунної недостатності з подальшим формуванням різних інфекційних процесів, аутоімунних хвороб, алергічних захворювань (харчової алергії, бронхіальної астми, атопічного дерматиту), цукрового діабету та інших.

Сьогодні проблеми, що пов'язані з D-гіповітамінозом та порушеннями метаболізму в організмі дитини, зокрема кальцій-фосфорного, залишаються вкрай актуальними.

Слід зазначити, що порушений кальцієвий гомеостаз внаслідок дефіциту вітаміну D₃ найбільш чутливий у періоди інтенсивного росту кісткової тканини: на першому році життя та у періоди «тяжіння». Саме у ці фази іноді в організмі дитини відбувається дефіцит вітаміну D в наслідок недостатнього його поступлення або синтезу.

Тому дослідження ролі недостатності вітаміну D у розвитку патогенетичних особливостей гастроінтестинальної харчової алергії та впливу її на перебіг алергічного запалення шлунково-кишкового тракту сприятиме розробці лікувально – реабілітаційного комплексу, для ефективної корекції даного патологічного процесу.

Саме ці важливі та актуальні питання вирішує представлена Горянською Мариною Геннадіївною дисертаційна робота.

Мета роботи є чітко сформульованою.

В дослідженні приймала достатня кількість дітей (103 дитини віком до трьох років).

Звертає на себе увагу добре продуманий дизайн дослідження.

Застосовані сучасні методи обстеження дозволили отримати достовірні дані і сформулювати обґрунтовані висновки.

Наукова новизна.

Автором вперше комплексно проаналізовані клінічні та параклінічні особливості перебігу гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку в залежності від забезпеченості вітаміном D.

Встановлено вірогідно вищу частоту недостатньої забезпеченості вітаміном D у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією (71,4%), порівняно з дітьми аналогічного віку без алергії (15,4%), ($p < 0,05$).

Вперше автор проаналізував поліморфізми гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041 у пацієнтів української популяції з гастроінтестинальною харчовою алергією, завдяки чому були отримані нові наукові дані щодо вірогідно вищої частоти генотипу T/T поліморфного варіанта rs7041 гена вітамін D-зв'язуючого білку ($p < 0,05$) у пацієнтів з гастроінтестинальною харчовою алергією та вірогідно вищої частоти генотипу A/A ($p < 0,05$) поліморфного варіанта BsmI гену рецептору вітаміну D у дітей без алергічної патології.

Вперше автором були визначені достовірно вищі сироваткові концентрації прозапального інтерлейкіну-17A та регуляторного інтерлейкіну-10 у дітей раннього віку з алергічним ураженням травного тракту.

Вперше продемонстровано більшу ефективність застосування комбінації пробіотичного комплексу, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Bifidobacterium breve* BR03, в поєднанні з водним міцелярним розчином холекальциферолу для підвищення концентрації 25-гідроксикальциферолу у сироватці крові дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, порівняно з призначенням лише холекальциферолу.

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

Практична значущість роботи обумовлена, в першу чергу розширенням діапазону знань практикуючого лікаря щодо вітамін D – залежних механізмів гастроінтестинальної харчової алергії для покращення діагностичної та лікувальної тактики при алергічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту шляхом визначення концентрації 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові з подальшою

корекцією недостатнього забезпечення вітаміну D комбінацією міцелярного водного розчину холекальциферолу з пробіотичним комплексом *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve*.

У сумнівних та важких випадках гастроінтестинальної харчової алергії для виявлення генетичної схильності розвитку даного захворювання та його ранньої діагностики у дітей, що мають фактори ризику, автором обґрунтовано визначення поліморфізмів гену рецептору вітаміну D за поліморфним локусом BsmI та гену вітамін D-зв'язуючого білку за поліморфним локусом rs7041. Рекомендовано розглядати гомозигот T/T за поліморфним локусом rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку як таких, що мають генетичну схильність до розвитку гастроінтестинальної харчової алергії, а гомозигот A/A за поліморфним локусом BsmI гену рецептору вітаміну D як таких, що мають протективну генетичну схильність, перешкоджаючи розвитку алергічного ураження травного тракту.

При наявності недостатнього рівня 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові на фоні проведення саплементації вітаміну D впродовж 1 місяця дітям раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, автором обґрунтовані рекомендації щодо додаткового проведення генотипування поліморфізму rs 7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку та при виявленні генотипу T/T рекомендувати продовження прийому міцелярного водного розчину холекальциферолу та пробіотичного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* до 3 місяців під контролем сироваткової концентрації 25-гідроксикальциферолу.

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, в роботу Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому, зауваження

Дана дисертаційна робота виконана 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).

За обсягом і структурою робота Горянської Марини Геннадіївни в цілому відповідає вимогам, щодо дисертаційних кваліфікаційних праць .

Дисертація викладена за загально прийнятою формою на 162 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Бібліографія має 224 джерела літератури (кирилицею – 50, латиницею – 174). Робота прекрасно ілюстрована: містить 18 таблиць та 14 рисунків.

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 5 – статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), 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 та 4 тез у збірниках наукових праць.

У огляді літератури, що складається із 27 сторінок (16% від обсягу дисертаційної роботи) дисертантом наведено сучасні літературні дані, які відповідають тематиці дослідження. Детально відображені та проаналізовані результати міжнародних досліджень різних авторів, а також виявлена розбіжність у їх висновках. Літературний огляд викладений дуже цікаво, легко сприймається. Огляд літератури завершується резюме, в якому чітко обґрунтовано доцільність обраного напрямку дослідження.

У розділі 2, який присвячений дизайну роботи, матеріалам та методам дослідження. В ході дослідження обстежено 103 дитини віком до 3х років, яким за розробленою схемою проведено аналіз скарг, анамнезу життя та хвороби, об'єктивне обстеження із застосуванням загальноклінічних, біохімічних, мікробіологічних, алергологічних, інструментальних, імунологічних і генетичних методів. Отримані в роботі цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів статистичного аналізу.

У розділі 3 дисертантом наведено детальну клінічну характеристику 103 госпіталізованих дітей віком до 3 років (77 – з гастроінтестинальною харчовою алергією та 26 дітей склали групу порівняння). У даному розділі ретельно вивчено та проаналізовано анамнестичні дані дітей основної групи та групи порівняння, що дозволило виділити фактори ризику розвитку алергічного запалення травного тракту. Також розглянуті показники порушення мікробіому у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією, враховування яких дозволить покращити комплексне лікування дітей з алергічним запаленням шлунково-кишкового тракту.

Матеріал розділу 3 вдало ілюстрований таблицями та рисунками.

У розділі 4 дисертант представляє аналіз стану забезпеченості вітаміном D у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією та показує високий рівень недостатньої забезпеченості вітаміном D у пацієнтів основної групи і залежність цього рівня від інтенсивності синдрому мальабсорбції. В даному розділі також проведений аналіз особливостей поліморфізмів BsmI гену рецептору вітаміну D та rs7041 гену вітамін D-зв'язуючого білку у дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією, що є перспективним щодо покращення діагностики та лікування алергічних уражень шлунково-кишкового тракту, враховуючи генетичну складову.

Розділі 5 присвячений аналізу особливостей цитокінового статусу дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією. Автором показано, що алергічний запальний процес травного тракту у дітей раннього віку характеризується збільшенням концентрацій прозапального інтерлейкіну-17A та регуляторного інтерлейкіну-10 в сироватці крові, більш вираженим при

недостатній забезпеченості вітаміном D. На основі цих результатів автором запропоновано визначення сироваткових концентрацій досліджених інтерлейкінів в якості маркеру активності алергічного запалення у пацієнтів раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією.

У розділі 6 обґрунтована ефективність запропонованої індивідуалізованої терапії гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку.

Комплексний курс терапії з включенням вітаміну D₃ у щоденній дозі 2000 МО впродовж 1 місяця у дітей раннього віку з гастроінтестинальною харчовою алергією та недостатньою забезпеченістю вітаміном D дозволив нормалізувати сироваткову концентрацію 25(OH)D у 76,3% обстежених та знизити рівень алергічного запалення з вірогідним зниженням сироваткової концентрації прозапального IL-17A на тлі лікування. Автором було доведено, що додавання пробіотичного комплексу з *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium breve* до курсу саплементатії водного міцелярного розчину холекальциферолу на фоні базисної терапії гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку сприяло вірогідно більшому підвищенню сироваткової концентрації 25(OH)D, що дозволяє рекомендувати даний терапевтичний курс для пацієнтів раннього віку з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту та недостатнім забезпеченням вітаміном D, покращуючи ефективність лікувального процесу у даній когорті пацієнтів.

Висновки ґрунтуються на результатах проведених досліджень, відповідають завданням дослідження.

Під час ознайомлення з даною дисертаційною роботою виникли **деякі зауваження і пропозиції**, зокрема деякі таблиці перевантажені, що знижує сприйняття даних та мають місце незначні стилістичні помилки. Однак наведені зауваження носять непринциповий характер і суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. У дисертаційній роботі не виявлено порушень академічної доброчесності.

При вивченні матеріалів дисертації виникли наступні питання:

1. Поясніть, будь-ласка, чому у 20% обстежених дітей з алергічним ураженням шлунково-кишкового тракту відмічались прояви анемії. Які можливі патогенетичні механізми розвитку анемії при гастроінтестинальній харчовій алергії? Які препарати заліза використовувались для лікування анемії у дітей?
2. Які Ви реєстрували причинні алергени при гастроінтестинальній харчовій алергії у обстежених дітей?
3. Ви відмічаєте, що у 44,2% дітей раннього віку гастроінтестинальна харчова алергія супроводжувалась атопічним дерматитом. За Вашими спостереженнями які симптоми дебютували у дітей раніше – гастроінтестинальні чи шкірні?

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», яка представлена до разової спеціалізованої вченої ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» виконана на сучасному методичному та методологічному рівнях із застосуванням відповідних і сучасних методів під керівництвом доктора медичних наук, професора Шадріна О.Г., в якій запропоновано вирішення актуальної для педіатрії задачі – оптимізацію діагностики та лікування гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку на підставі вивчення цитокінового статусу, забезпеченості вітаміном D і поліморфізму його генів та розробки диференційованих шляхів корекції недостатньої забезпеченості вітаміном D.

За своєю актуальністю, науковою і практичною новизною 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» 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:

Професор кафедри педіатрії №1
НМУ імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

 Т.В. Починок



Підпис проф. Т.В. Починок засвідчую
Вчений секретар
НМУ імені О.О. Богомольця,
кандидат медичних наук, доцент



Р.С. Паливода