Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л.В.Беш на дисертаційну роботу Бубир Людмили Миколаївни «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», що подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 44.601.024 Полтавського державного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації. Актуальною проблемою наукової і практичної медицини сьогодні є харчова гіперчутливість (ХГЧ), яка об'єднує велику кількість патологічних станів, зумовлених різними варіантами патогенезу. Прогресивне зростання ХГЧ пов'язане з багатьма факторами, зокрема неадекватним харчуванням і шкідливою екологією (забруднення середовища промисловими та побутовими відходами). Протягом останніх десятиліть спостерігається прогресивне зростання поширеності ХГЧ у дитячій популяції, однак представлені епідеміологічні дані мають великий діапазон коливань. Оцінити реальну поширеність ХГЧ серед дітей в нашій країні на сьогодні складно, оскільки масштабні епідеміологічні дослідження з вивчення даної патології практично не проводилися.

Термін «харчова гіперчутливість» або «харчове несприйняття» є збірним і включає значний спектр різної патології. Досі є не до кінця визначеними і дискутабельними клініко-параклінічні характеристики різних варіантів захворювань травного каналу, зумовлених імунною (алергічною) і неімунною ХГЧ. Саме тому в такій складній ситуації вкрай важливим є пошук диференційно діагностичних критеріїв та причин розвитку ХГЧ і харчової алергії. Детальний аналіз факторів ризику розвитку даної патології може стати підґрунтям для формування чітких профілактичних заходів. Труднощі диференційної діагностики різних варіантів ХГЧ зумовлені перш за все тим, що симптоми, незалежно від патогенетичних механізмів, є клінічно дуже схожими і проявляються змінами з боку шкіри, травного каналу, респіраторної системи і навіть генералізованими реакціями (анафілаксія). Виокремлення харчової алергії з ХГЧ – важке, але надзвичайно важливе завдання, ключ до подальшої лікарської тактики. Чіткий зв'язок з вживанням продуктів харчування і симптомами не є підставою для діагностики харчової алергії.

Предметом гострих дискусій є алергічні ураження травного каналу, які в процесі дифдіагностики можуть потребувати застосування інвазивних методів

дослідження. Існує потреба опрацювання конкретного алгоритму ендоскопічних та морфологічних критеріїв діагностики даної патології.

Потребують уточнення патогенетичні аспекти патології травного каналу, зумовленої харчовою алергією.

Виходячи з вказаного вище, дисертаційна робота Бубир Людмили Миколаївни «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» є актуальною, оскільки її мета - оптимізувати діагностику та критерії прогнозування харчової алергії у дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту на підставі вивчення клініко-анамнестичних, алергологічних та ендоскопічно-морфологічних показників з урахуванням імунологічних маркерів та рівня сироваткового хемокіну TARC/CCL17.

В представленій до розгляду 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 загальноклінічні; антропометричні; біохімічні; алергологічні; інструментальні; імунологічні методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим задачам. На особливу увагу заслуговує глибина імунологічних досліджень з визначенням рівнів IL-4, IL-10 та хемокіну TARC/ CCL17. Неспецифічність гастроінтестинальних симптомів та низька інформативність методів алергодіагностики потребували проведення ендоскопічних досліджень, для пошуку специфічних діагностичних маркерів алергічного запалення травного каналу проводили прицільну біопсію слизової оболонки з наступною гістологічною оцінкою біоптатів. Саме це нерідко є єдиною можливістю встановлення правильного діагнозу.

Достовірність і обгрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. У дисертації використані дані комплексного обстеження 142 дітей віком від 6 до 15 років. До основної групи було включено 64 дитини із запальними захворюваннями верхнього відділу травного каналу, у яких зареєстровані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. До групи порівняння ввійшло 56 пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості та верифікованим діагнозом атопічного дерматиту. Контрольну групу представили 22 практично здорові дитини аналогічні за статтю та віком.

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 встановити фактори ризику розвитку харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу травного каналу.

Вперше досліджено структуру харчової сенсибілізації у дітей Полтавського регіону з гастроінтестинальними та шкірними проявами ХГЧ з урахуванням частоти та швидкості розвитку реакції після вживання причинно-значущого продукту та оцінкою зворотності клінічних проявів при виключенні даного продукту з раціону, шляхом проведення анкетування за допомогою міжнародного опитувальника «AllergoScope» та комплексного алергологічного обстеження.

Основні досягнення в діагностиці уражень травного каналу останні десятиліття пов'язані з дослідженням біопсійного матеріалу слизової оболонки травного каналу. У представленій дисертації уточнено особливості ендоскопічних, морфологічних характеристик ураження верхніх відділів травного каналу (хронічний гастрит та дуоденіт) на тлі IgE-обумовлених та IgE-незалежних реакцій ХГЧ.

На підставі проведених досліджень розширені уявлення щодо імунопатогенетичних механізмів реалізації реакцій ХГЧ у дітей з патологією верхніх відділів травного каналу. Зокрема вперше проведені дослідження хемокіну TARC/CCL17 та встановлено його діагностичну вагомість у алгоритмі диференційної діагностики імунної та неімунної ХГЧ. Встановлено кореляційний зв'язок між TARC/CCL17 та іншими імунологічнми показниками і гістологічними критеріями алергічного ураження верхнього відділу травного каналу.

Робота безперечно має і суттєве **практичне значення** вже хоча б тому, що запропоновано практично-орієнтовний алгоритм диференційної діагностики імунної (харчової алергії) та неімунної ХГЧ з урахуванням концентрацій IL-4 та хемокіну TARC/CCL17. Встановлені фактори ризику розвитку харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділу травного каналу розширюють можливості своєчасної організації профілактичних заходів.

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

Характеристика розділів, оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації. Дисертація оформлена у відповідності з встановленими правилами, викладена на 222 сторінках принтерного тексту; обсяг основного тексту

включає вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Бібліографія містить 250 джерел (107 кирилицею та 143 латиницею) і становить 29 сторінок. Робота вдало ілюстрована 23 таблицями та 40 рисунками.

Принципових зауважень до оформлення та обсягу дисертації немає.

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

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

Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що робота написана фаховим лікарем-клініцистом. Основна заслуга цієї роботи – це новаторський підхід, пошук і апробація комплексного підходу до вирішення питання диференційної діагностики алергічних уражень верхніх відділів травного каналу у дітей.

Перший розділ власних досліджень представляє аналіз прогностичних чинників ризику розвитку харчової алергії у дітей з патологією верхнього відділів травного каналу, детально висвітлені особливості перебігу різних варіантів ХГЧ у таких дітей. Автором за результатами спеціального тестування вивчена швидкість розвитку алергічних реакцій на їжу та оцінена зворотність клінічних проявів на тлі застосування елімінаційних дієт, що дозволяє обрати правильну тактику ведення пацієнтів.

Дуже цікавим є другий розділ власних досліджень, присвячений ендоскопічним та морфологічним особливостям слизової оболонки верхніх відділів травного каналу у дітей з різними варіантами ХГЧ.

В останньому розділі власних досліджень представлена характеристика результатів алергологічного та імунологічного тестування дітей з ХГЧ. Хочу відзначити глибину вивчення кореляційних асоціацій між імунологічними даними і патоморфологічними змінами слизової оболонки верхнього відділу травного каналу у пацієнтів з різними проявами ХГЧ.

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

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Основні положення дисертації висвітлені в 10 наукових публікаціях, із них 5 статей у наукових

фахових виданнях України, 1 - у періодичному науковому виданні іншої держави (Польща), яке входить до наукометричної бази Scopus, 4 тезові роботи у збірниках матеріалів конференцій.

Матеріали дисертації доповідалися на чисельних наукових форумах.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Бубир Л.М., а всі цитовані наукові результати супроводжуються посиланнями на їх авторів та джерела опублікування.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються у роботі багатьох лікувальних та навчальних закладах різних регіонів України. Вони заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність та навчальний процес.

Отже, дисертаційна робота Бубир Л.М. подана до захисту 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 якості наукової дискусії хотіла б отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1 Відомо, що подвійна сліпа плацебо-контрольована проба є «золотим стандартом» діагностики харчової алергії. Чи проводили ви оральні провокаційні тести на етапах діагностики харчової гіперчутливості?

2. У своїй роботі спектр сенсибілізації пацієнтів Ви вивчали на підставі результатів шкірних прик-тестів та визначення специфічних IgE. Які пріоритети враховувалися у виборі того чи іншого методу обстеження?

3. Поясніть, чому серед великої кількості імунологічних показників Ви обрали саме вивчення IL-10; IL-4; TARC/CCL17 у якості маркерів алергічного запалення травного каналу у дітей?

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради. Дисертація Бубир Л.М. «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» відповідає спеціальності 222 «Медицина» та профілю спеціалізованої разової вченої ради ДФ 44.601.024 Полтавського державного медичного університету, що утворена наказом МОН України № 826 від 19.07.2021 року.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Бубир Л.М. «Оптимізація

діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання медицини, а саме оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей із захворюваннями верхнього відділу травного каналу. Основні наукові результати дисертації висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

Дисертація Бубир Л.М. «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» повністю відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії» від 9 червня 2021 р. № 608 щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року, а її автор Бубир Людмила Миколаївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

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

Підпис професора Л.В. Беш засвідчую:

Учений секретар Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького С.П. Ягело