

## **ВІДГУК**

офіційного опонента завідувача відділенням проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»,  
доктора медичних наук, професора Шадріна Олега Геннадійовича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету **Бубир Людмили Миколаївни «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»**, яка подана до вченої ради ДФ 44.601.024 Полтавського державного медичного університету, що утворена наказом МОН України № 826 від 19.07.2021 року на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

### **Актуальність теми дисертації**

Сучасні тенденції світової медицини суттєво удосконалили підходи до діагностики та лікування алергічних захворювань. Проте, незважаючи на прогресивний розвиток медицини сьогодення, ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) алергічної природи у дітей залишаються проблемою світового значення. Складність розуміння проблеми алергічних захворювань полягає в існуванні як чітких нозологій з ураженням певних органів, так і патологічних змін в органах і системах, у відповідь на дію алергенів різного походження. В основі розвитку небажаних реакцій на їжу можуть лежати як специфічні імунологічні механізми (IgE-залежні, IgE-незалежні, змішані), так і неімунологічні (метаболічні, фармакологічні, токсичні та ін.). Різноманітність клінічних проявів харчової алергії та особливості її перебігу залежно від уражень верхнього відділу травного тракту у дітей, створюють труднощі під час проведення диференційної діагностики, що власне і обумовлює актуальність даної проблеми.

На сучасному етапі в Україні відсутність діагностичних протоколів ведення хворих з харчовою гіперчутливістю ускладнює своєчасну верифікацію діагнозу й обумовлює пошук нових діагностичних маркерів. Також, залишаються недосконало вивченими імунні механізми реалізації харчової гіперчутливості у дітей, за рахунок яких відбувається моделювання патогенетичної відповіді та змінюється хід захворювання. У зв'язку з цим, обрана дисертантом тема безумовно є актуальною, а висвітлена наукова проблема потребує всебічного дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету: кафедри педіатрії №2 «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 рр. (№ держреєстрації 0117U004683).

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації**

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Бубир Людмили Миколаївни обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 142 дітей віком від 6 до 15 років. До основної групи було включено 64 дитини із запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (ВВШКТ), що мали в анамнезі небажані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. До групи порівняння ввійшло 56 пацієнтів з шкірними проявами харчової гіперчутливості та верифікованим діагнозом atopічного дерматиту. Контрольну групу склали 22 практично здорові дитини аналогічного віку з необтяженим сімейним алергологічним анамнезом.

У всіх хворих ретельно вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювань, а також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Застосування високоінформативних клінічних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

### **Новизна досліджень та отриманих результатів**

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автор вперше шляхом проведення анкетування за допомогою міжнародного опитувальника «AllergoScore» та алергологічного обстеження представила структуру харчової сенсibilізації у дітей Полтавського регіону з гастроінтестинальними та шкірними проявами харчової гіперчутливості з урахуванням швидкості та частоти розвитку реакції після вживання підозрюваного продукту та зробила оцінку зворотності клінічних проявів. Це дозволило розширити наукові дані стосовно особливостей перебігу харчової гіперчутливості у дітей з патологією ВВШКТ. Окрім того, дисертанткою поглиблені наукові дані, стосовно патогенетичної ролі ендоскопічно-морфологічних змін у дітей з патологією ВВШКТ залежно від IgE-обумовлених та IgE-незалежних реакцій харчової гіперчутливості. Результати дисертаційного дослідження наглядно демонструють діагностичну значимість змін показників цитокінового статусу в механізмах реалізації реакцій харчової гіперчутливості у дітей з патологією ВВШКТ.

Дисертантом, на основі встановлених взаємозв'язків між показниками цитокінового статусу, сироваткового біомаркери TARC/CCL17 та патоморфологічними змінами слизової оболонки ВВШКТ у дітей з гастроінтестинальними проявами харчової гіперчутливості, обґрунтовано та створено нові підходи до діагностики та ведення пацієнтів з гастроінтестинальними та шкірними симптомами харчової гіперчутливості.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором розроблений та запропонований для використання діагностичний алгоритм з урахуванням системних змін імунної реактивності, що дозволяє проводити ранню діагностику харчової алергії та харчової гіперчутливості у дітей.

Результати дослідження дозволили дисертанту виділити диференційні критерії, використання яких сприяє ранній діагностиці імунологічно-опосередкованих алергічних реакцій на їжу та харчової непереносимості, спричиненої неімунними механізмами, що дозволяє визначитись з тактикою спостереження педіатричних пацієнтів з проявами харчової алергії.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією та на кафедрі педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету; кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, на кафедрі педіатричної гастроентерології та нутріціології Харківської медичної академії післядипломної

освіти; в лікувальну роботу педіатричних відділень №1 (гастроентерологічні ліжка) та №2 (алергологічні ліжка) Комунального підприємства «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради», в лікувальну роботу відділення педіатрії №2 та відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками Комунального підприємства «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертація Бубир Людмили Миколаївни викладена українською мовою на 222 сторінках машинопису та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (107 кирилицею та 143 латиницею). Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання для її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації та публікацію результатів у наукових працях.

У **розділі «Огляд літератури»** відображено основні досягнення останніх років з даної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про особливості перебігу харчової алергії та харчової гіперчутливості у дітей. Автором детально описана епідеміологічна структура харчової алергії у дітей, неухильна тенденція до зростання даної патології серед населення багатьох країн світу, й України зокрема, що являє собою достатньо глобальну проблему для суспільства. В даному розділі автор показав важливість розробки діагностичних алгоритмів для своєчасної верифікації харчової алергії, підбору

персоніфікованого комплексу терапевтичних рекомендацій та впровадження ефективних профілактичних заходів. Огляд літератури є змістовним, всебічно висвітлені дискусійні питання досліджуваної проблеми, а саме, що існуючі методи діагностики алергічних захворювань ШКТ обмежені та не досконалі, що вимагає подальших наукових пошуків і досліджень, спрямованих на своєчасне виявлення даної патології у дітей.

Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми, а також необхідність її вирішення.

**Другий розділ** «Матеріали та методи дослідження» дає повне уявлення основних етапів дисертаційної роботи, дизайну та методології дослідження. Дисертантом використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів. У першому підрозділі детально викладені принципи формування груп спостереження та критерії включення/виключення хворих. У методах дослідження проведена комплексна оцінка клінічного спостереження 142 дітей віком від 6 до 15 років, які мали в анамнезі небажані алергічні реакції після вживання харчових продуктів. Обґрунтовано розподіл пацієнтів на групи: основна - 64 дитини із запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, група порівняння - 56 дітей з верифікованим діагнозом atopічного дерматиту. Контрольну групу представили 22 практично здорові дитини аналогічних за статтю та віком. Докладно представлений дизайн дослідження та етапи дослідження. Наведена розширена характеристика методів дослідження, які використовуються для виконання поставлених завдань.

**Третій розділ** «Клінічна характеристика обстежених дітей» присвячений особливостям клінічного перебігу захворювань ВВШКТ та atopічного дерматиту у пацієнтів з проявами харчової гіперчутливості, а також вивчені анамнестичні дані алергічних проявів та генеалогічного анамнезу відносно алергічних чи хронічних супутніх захворювань. В ході ретельного аналізу даних анкет-опитувальників вдалося виділити найбільш розповсюджені етіологічно-значущі алергени у дітей з гастродуоденальною патологією та atopічним дерматитом, які мали в анамнезі прояви харчової алергії. Встановлено, що серед пацієнтів з патологією ВВШКТ до харчової алергії можна віднести майже половину дітей з алергією до риби та морепродуктів, близько третини з гіперчутливістю до бобових, горіхів, фруктів, кожену четверту дитину з алергією до яєць, кожену п'яту - з алергічними реакціями на тлі вживання овочів. Дисертантом виділено цілу низку факторів ризику розвитку харчової гіперчутливості та встановлено, що у дітей основної групи алергічні симптоми були помірними, проте в одиничних випадках відмічалися початкові прояви анафілактичних реакцій, що потребувало надання невідкладної допомоги. Спектр клінічних проявів в обстежених дітей варіював в залежності від сенсibiliзуючого компонента й характеризувався поліморфним ураженням різних органів і систем.

**Четвертий розділ** «Ендоскопічно-морфологічна характеристика верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з харчовою гіперчутливістю» присвячений характеристиці уражень слизової оболонки різних відділів ШКТ та подальшим морфологічним дослідженням. В ендоскопічній картині дітей з гастроінтестинальними проявами харчової алергії переважають ізольовані ураження шлунка, а морфологічні ознаки хронічного гастриту характеризуються змінами покривного епітелію, за рахунок вираженої поліморфноклітинної запальної інфільтрації у власній пластинці слизової оболонки з переважанням лімфоцитів і плазмоцитів та порівняно меншої

кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів. При цьому ступінь активності еозинофільного запального процесу був більш вираженим в групі дітей з IgE-обумовленими реакціями харчової гіперчутливості. В той час для остаточної верифікації алергічних уражень ШКТ у пацієнтів з нормальним рівнем IgE необхідна поєднана інтерпретація гістологічної оцінки біоптатів з імунологічними маркерами атопії та урахуванням клініко-анамнестичних даних.

**П'ятий розділ** «Характеристика показників алергологічного та імунологічного дослідження у дітей із симптомами харчової гіперчутливості та їх кореляційні асоціації» здобувач присвятив характеристиці кореляційних взаємовідносин між імунологічними, алергологічними та морфологічними показниками у дітей з гастроінтестинальними симптомами харчової гіперчутливості. Порівняльний аналіз патоморфологічних змін при запальних процесах слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки свідчать, що діти з IgE-залежними гастроінтестинальними симптомами харчової алергії мали більш виражений ступінь запальної інфільтрації із підвищеним вмістом еозинофілів, а також дистрофічні зміни епітелію залоз та виражений набряк строми. Дисертантом також виявлений зворотний кореляційний зв'язок між IL-10, рівнем лімфоцитарної інфільтрації слизової оболонки шлунку, дванадцятипалої кишки та рівнем TARC/CCL17, що дозволяє виділити специфічні імунологічні маркери харчової алергії.

Вагомим здобутком дисертаційного дослідження є узагальнені дисертантом діагностичні імунні критерії, які характеризують механізми реалізації алергічного запалення ШКТ у дітей.

В розділі «**Аналіз та обговорення результатів**» автором проведена систематизація отриманих результатів дослідження, проведено співставлення особистих досліджень з аналогічними дослідженням не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.



Висновки та практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження.

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

Представлені матеріали дисертації повністю 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 тезових робіт у збірниках матеріалів конференцій.

### **Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення**

Дисертаційна робота Бубир Л.М. є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

- в п'ятому розділі власних досліджень було б доцільно описати клінічний випадок і продемонструвати прикладне застосування діагностичного алгоритму з метою диференційної діагностики харчової алергії та харчової гіперчутливості у дітей.

Означене зауваження не є принциповими та не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У межах наукової дискусії автору пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чи були в Вашому дослідженні діти з дебютом харчової алергії після 10 річного віку? Який харчовий продукт переважав?
2. Чи дозволяють результати Вашого дослідження окреслити показання до ендоскопічного дослідження дітям з гастроінтестинальними проявами алергії?

3. Яка на Вашу думку, сьогодні при широких можливостях алергологічного обстеження, роль загального імуноглобуліну Е, чи потрібно рекомендувати його визначення всім дітям, які мали в анамнезі небажані реакції на їжу?

4. Сьогодні в наукових публікаціях широко представлені питання еозинофільних уражень шлунково-кишкового тракту. Які критерії Ви використовували для діагностики даних нозологій?

**Відповідність дисертації спеціальності і профілю спецради.** Дисертація Бубир Людмили Миколаївни «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту» відповідає спеціальності 222 – Медицина і профілю 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 Людмили Миколаївни «Оптимізація діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання педіатрії щодо оптимізації діагностики та критеріїв прогнозування харчової алергії у дітей із захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, що має істотне значення для галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. Основні наукові результати роботи 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».

Офіційний опонент:

Завідувач відділенням проблем харчування  
та соматичних захворювань дітей раннього віку  
Державної установи «Інститут педіатрії,  
акушерства і гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»,  
д.мед.н., професор

  
О.Г. ШАДРІН

Підпис проф. Шадріна О. Г. засвідчую  
Вчений секретар, д.м.н., професор

  
В.С. Березенко

