

ВІДГУК

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Л.М. Булата на докторську дисертацію «IgE – залежна алергія до білків коров'ячого молока у дітей: особливості розвитку, перебігу, профілактики і лікування», яку виконала Мацюра Оксана Іванівна, науковий консультант - доктор медичних наук, професор Беш Леся Василівна і подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

Дисертаційна робота, яку представив пошукач складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу і 7 розділів, які включають в себе огляд літератури, матеріали і методи дослідження, поширеність та клінічні і параклінічна характеристика обстежуваних хворих та власних досліджень, що викладені в 5 розділах. Аналіз і узагальнення результатів дослідження. Після чого автор робить 8 висновків та рекомендує застосовувати в клінічній практиці 6 практичних рекомендацій. Список використаних джерел – 88 кирилицею і 322 латиною, також додатку(А,Б,В,Г,Д). Для підвищення ефективності лікування IgE – залежної алергії до білків коров'ячого молока у дітей рекомендовано використання у комплексному лікуванні специфічну індукцію оральної толерантності треба починати з безпечної кількості продукту, що дорівнює третинній дозі від кумулятивної кількості білка, досягнутої під час оральних провокаційних проб. Така тактика дозволяє охоче залучити дітей в лікувальний процес та попередити розвиток негативізму на щоденне вживання однотипного продукту. При цьому кожного пацієнта необхідно забезпечити розробленими брошурами – пам'ятниками «Індукція оральної толерантності» та «Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати»

1.Актуальність вибраної теми дисертації

За даними літератури за останнє десятиріччя відбулося подвоювання захворюваності на харчову алергію, атопічний дерматит, алергічний риніт, бронхіальну астму, що отримало називу «епідемія» алергії. Сьогодні активно вивчається епігенетичні та генетичні чинники пов'язані з алергією. В такій складній ситуації вкрай важливим є пошук причин, що може стати підґрунтам для формування чітких рекомендацій належної дієти, побуту, способу життя, а відповідно і профілактики хвороби. На теперішній час, харчова алергія є системною патологією, яка являє собою побічну реакцію на їжу із зачлененням імунологічних механізмів. Вона найчастіше є ключовою ланкою у формуванні атопічного маршруту і проявляється вже на перших місяцях життя дитини. У структурі харчової сенсибілізації у дітей раннього віку основними є три компоненти – молоко, яйця, пшениця. Харчова алергія може проявлятися різними симптомами, залежно від ураження органу – мішені, найчастіше це шкіра, травний тракт і респіраторний канал. Схожість симптомів при харчовій алергії та

ензимопатіях призводить до того, що пацієнтам часто не вдається відразу встановити діагноз і вони тривало та безрезультатно лікуються у різних спеціалістів. Важоме місце у 60 % дітей з алергією до білків коров'ячого молока IgE – залежна форма та поява симптомів переважно спостерігається від кількох хвилин до кількох годин з моменту споживання алергену. Застосування сучасних методів діагностики дозволяє встановити винний алерген. Багато нових можливостей для діагностики різних форм алергії та прогнозування ефективності лікування з'явилося з появою молекулярної діагностики алергії. У зв'язку з цим, існує два терапевтичні підходи у лікуванні алергії до білків коров'ячого молока – елімінація та специфічна оральна індукція толерантності. Ще зовсім недавно в нутрітивному забезпеченості була рекомендована елімінація, а в даний час пріоритетним напрямком є специфічна оральна індукція толерантності. Однак, в Україні на сьогоднішній день є дуже мало досліджень за даною проблемою. Молекулярна діагностика не завжди використовується раціонально, а оральні провокаційні проби та специфічна оральна індукція толерантності практично не. Застосовується. Тому необхідні подальші дослідження та узагальнення їх результатів. Отже, враховуючи недостатність вивчення – залежності алергії до білків коров'ячого молока у дітей, а саме особливостей розвитку, перебігу, профілактики та лікування, яку провела дисертант допоможе практичній педіатрії своєчасно надавати допомогу дітям. Думаю, що саме ця робота допоможе це зробити.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота, яка подана до офіційного захисту була виконана на базі кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних наукових тем «Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених захворювань і функціональних порушень у дітей» (№ державної реєстрації 0113U000209) та «Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших захворювань дитячого віку» функціональних порушень у дітей» (№ державної реєстрації 0117U001083), співвиконавцем яких є здобувач.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором представлени резултати харчової алергії у дітей раннього віку Львівської області за даними анкетування, яка становить 25,20%, з них 8,60% - до молока. Також встановлена структура харчової алергії: - перше місце займає молоко (34,24%), друге місце – яйце (28,31%), третє - пшениця (23,49%). За умов алергії на коров'яче молоко на еозинофілах відбувається зростання кількості зв'язаних молекул IgE та антиген – специфічних мішеней, що свідчить про метаболічну активацію еозинофілів та пояснює розвиток клінічних симптомів у дітей з анафілаксією в анамнезі. Автором встановлено молекулярний профіль сенсибілізації до БКМ – а саме казеїн із діаметром папули та бичачий сироватковий альбумін. Вперше доведено, що зменшення формування толерантності при елімінаційній дієті, є діаметр папули понад 5 мм і відповідного

призначення пацієнту лікування методом специфічної оральної індукції толерантності. Також розширено уявлення щодо можливостей визначення генетичних маркерів схильності до алергії до білків коров'ячого молока у дітей із вивченням поліморфізму генів та відповідних інтерлейкінів IL-4 і гена T589C та IL-13 до гена R130Q. Науково обґрунтовано необхідність комплексного підходу в діагностиці алергії до білків коров'ячого молока та використання сучасного методу лікування харчової алергії на підставі істотного зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока, нормалізації рівня кальцію в сироватці крові та зниження рівня інтерлейкінів IL-4 та IL-13. Запропоновано комплекс показників для моніторування ефективності специфічної оральної індукції толерантності, що охоплює толеровану кумулятивну кількість білка, рівень кальцію крові в динаміці, імунологічний моніторинг із визначенням динаміки рівня IL-4 та IL-13, оцінку якості життя.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Розширено уявлення щодо значення вивчення молекулярного профілю сенсибілізації до БКМ у дітей. Встановлено, що мажорний компонент молока казеїн (*Bos d 8*) має статистично значимий кореляційний зв'язок із діаметром папули ($r=0,44$), *Can f 3* ($r=0,39$) та *Bos d 4* ($r=0,28$). Бичачий сироватковий альбумін (*Bos d 6*) є мінорним компонентом молока і має статистично значимий кореляційний зв'язок із *Fel d 2* ($r=0,64$) та *Can f3* ($r=0,44$), свідчить про перехресну реактивність з тваринами, зокрема котом та собакою.

Розширено уявлення щодо можливостей визначення генетичних маркерів схильності до алергії до білків коров'ячого молока у дітей із вивченням поліморфізму генів *IL-4* *T589C* (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13* *R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln).

Виявлено, що алель С поліморфного (C-589T) гену *IL-4* реєструвався у дітей з АБКМ в 1,4 рази частіше, ніж у здорових ровесників (95% ДІ 1,984-19,541), водночас алель Т – у 4,5 рази частіше у здорових дітей. У дітей з АБКМ найчастіше (78,3%) виявляли генотип С/C (95% ДІ 1,631-8,013). Алель G поліморфізму гену *IL-13* (*Q-130R*) зустрічався у 1,3 рази частіше у дітей з АБКМ, водночас алель А була виявлений в 2 рази частіше в групі порівняння. У дітей з АБКМ найчастіше (75 %) виявлявся генотип G/G (95% ДІ 2,362- 11,368).

В дисертації зроблено теоретичне узагальнення і вирішена наукова задача з обґрунтуванням та проведенням порівняння між рівнями *IL-4*, *IL-13* в сироватці крові та поліморфізмами генів *IL-4* *T589C* та *IL-13* *R130Q*. Виявлено значне зниження *IL-13* (*Q-130R*) з генотипами G/G ($p <0,001$) і G/A ($p=0,03$) та зниження *IL-4* (C-589T) з генотипом C/C ($p <0,001$) при застосуванні СОІТ у дітей.

Клінічно обґрунтовано необхідність комплексного підходу в діагностиці алергії до білків коров'ячого молока та використання сучасного методу лікування харчової алергії на підставі істотного зростання кумулятивної кількості білка коров'ячого молока, нормалізації рівня кальцію в сироватці крові та зниження рівня цитокінів *IL-4* та *IL-13*.

5. Практичне значення результатів дослідження.

За допомогою комплексу методик авторові вдалось отримати дуже інтересні і практично важливі дані. Так, було встановлено, що першим кроком в алергологічному обстеженні пацієнтів з підозрою на алергію до білків коров'ячого молока повинно бути шкірне тестування, визначення специфічних IgE до молока та оральні провокаційні проби, які автор рекомендує проводити згідно розроблених алгоритмів у закладах відповідного рівня, залежно від віку і прогнозованого ризику розвитку реакції (кабінет алерголога в поліклініці, спеціалізований стаціонар, відділення інтенсивної терапії).

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком до 12 місяців (патент України на корисну модель №145490), спосіб діагностики та визначення ступеня ризику алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком від 1 до 3 років (патент України на корисну модель №145868), спосіб діагностики та визначення ступеня ризику алергії до білків коров'ячого молока у дітей віком понад 3 роки (патент України на корисну модель №145871).

Запропоновано спосіб прогнозування ймовірності розвитку толерантності у дітей з алергією до білків коров'ячого молока у дітей при застосуванні елімінаційної дієти. Виділено дев'ять чинників, які мають вплив на формування оральної толерантності при елімінаційній дієті: діаметр папули при нашкірному тестуванні до молока та рівні загального IgE, специфічних IgE до молока, Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6, Fel d 2, Can f 3. Прогнозована низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії (менше 50%) є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом специфічної оральної індукції толерантності.

Для оптимальної організації діагностичних і лікувальних заходів розроблені спеціальні пам'ятки-брошури для пацієнтів та їх родин: "Збір анамнезу та ведення харчового щоденника: пам'ятка", "Елімінаційно-провокаційний тест", "Індукція оральної толерантності: пам'ятка", "Харчова анафілаксія: як розпізнати і лікувати", "Паспорт пацієнта з ризиком анафілаксії", "Оральні провокаційні проби в педіатричній практиці: кишеньковий довідник для лікаря і пацієнта". Використання даних пам'яток дозволяє пацієнту отримати наглядну інформацію, покроковий алгоритм дій в конкретній ситуації. Щоразу на візиті пропрацьовувалася з кожним пацієнтом інформація із брошур, що є корисним і важливим елементом індивідуального навчання. В такий спосіб інформація не губиться і пацієнт та його батьки мають змогу вдома в спокійному оточенні опрацювати матеріал повторно і при потребі уточнити з лікарем конкретні питання.

Доведено, позитивний ефект від специфічної оральної індукції толерантності, яка є сучасним і перспективним методом лікування алергії до білків коров'ячого молока.

Запропоновано комплекс показників для моніторування ефективності специфічної оральної індукції толерантності, що охоплює толеровану

кумулятивну кількість білка, рівень кальцію крові в динаміці, імунологічний моніторинг із визначенням динаміки рівня IL-4 та IL-13, оцінку якості життя.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертації і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Авторкою самостійно поведений літературний та патентний пошук, узагальнені його результати для вивчення напрямків дослідження, проаналізована сучасна наукова література за темою роботи, разом з науковим консультантом сформульовані мета і завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Дисертанткою самостійно проведено збір, вивчення і аналіз клінічного матеріалу. Здобувачкою освоєні методи молекулярної діагностики та основи інтерпретації отриманих результатів в Інституті туберкульозу та захворювань легень під керівництвом професора Ryszard Kurzawa (м. Рабка-Здруй, Польща; 2016 р.), які є важливими у виконанні даної роботи. Методики проведення оральних провокаційних проб освоєні у Регіональному центрі Венето з діагностики та лікування харчової алергії Університетської лікарні під керівництвом професорки Antonella Muraro (м. Падуя, Італія; 2017). Авторка пройшла стажування у Бостонській дитячій лікарні з удосконалення методик специфічної оральної індукції толерантності під керівництвом ад'юнкт-професора Andrew MacGinnitie (м. Бостон, США; 2019). Здобувачка самостійно проводила організацію діагностичних процедур, оральні провокаційні проби, специфічну оральну індукцію толерантності та спостереження за пацієнтами в процесі виконання роботи.

Оцінка якості життя дітей з харчовою алергією проводилася з допомогою особисто валідизованих анкет для різних вікових груп. Авторка оригінального опитувальника *Bertine Flokstra-de Blok* (м. Гrolінгер, Нідерланди) дала згоду на переклад опитувальника на українську мову і приймала участь у написанні спільних публікацій по валідизації опитувальника в Україні.

Здобувачка особисто систематизувала отримані результати обстежень, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, самостійно написала усі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку наукові праці, впровадила наукові і практичні напрацювання в роботу лікувально-профілактичних та вищих медичних навчальних закладів України. Авторка не запозичувала та не використовувала в роботі ідеї та розробки співавторів публікацій.

На виконання роботи пошукачем було отримало два гранти. Дослідження та вивчення матеріалів дисертаційної роботи проводилося в Україні та за її межами в рамках грантового проекту: Bohdan Malaniak CSMC - RECOOP Young Scientists Research Grant №9 2018 –2020 “Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy” („Поліморфні варіанти інтерлейкіну-13 R130Q та інтерлейкіну-4 T589C у дітей з та без алергії до білків коров'ячого молока“). Вивчення генетичних аспектів проводилося у співпраці з Словачським медичним університетом (м. Братислава, Словаччина), оцінка нутритивного статусу із вивченням рівня кальцію відбувалося в

університеті Святого Іштвана (м. Будапешт, Угорщина). Молекулярні дослідження проводилися у Віденському медичному університеті (м. Відень).

7. Повнота викладеного матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертаций опубліковано 39 наукових праць, з яких: 1 монографія, 21 стаття, з яких 5 в журналах, що входять до міжнародних наукометрических баз, 11 статей в фахових медичних виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей в закордонних наукових журналах (з них 4 у виданні країни, що входить до Європейського Союзу), 14 – у вигляді тез доповідей науково-практических конференцій та з'їздів (з них 9 – у іноземних), 3 патенти України на корисну модель. Отримано 6 свідоцтв про реєстрацію авторських прав на твір та 6 галузевих нововведень в систему охорони здоров'я.

8. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертація написана українською мовою. Як показують результати проведених досліджень автор повністю висвітлює суть роботи.

Результати дослідження та їх обговорення висвітлені у відповідності до поставленої мети та завдань, викладені у вигляді наступних розділів.

У першому розділі (аналітичний огляд літератури), дисертант глибоко і грамотно проаналізував проблеми та визначив, що харчової гіперчутливості та харчової алергії в Україні та світі. Чітко визначає сучасні епідеміологічні дані поширення алергії до білків коров'ячого молока. Після чого, визначає етіологічні чинники та визначає діагностичні напрямки алергії до білків коров'ячого молока. Також, патогенетично обґрунтует фактори, а саме, специфічну оральну індукцію толерантності, наявність якої може дати змогу спрогнозувати модифікацію перебігу алергії у дітей та визначає можливості вивчення ефективності її проведення.

У другому дослідження проводиться в чотири етапи. На першому етапі визначається поширеність харчової гіперчутливості у дітей раннього віку і аналізу підлягало 3214 анкет. На другому етапі був проведений пошук дітей, які мали гіперчутливість до молока ($n=277$). На третьому етапі застосували дітей для вивчення ефективності різних способів дієтичної корекції у разі алергії до білків коров'ячого молока та порівняння із здоровими дітьми. Погодилися 288 дітей, з яких 209 з гіперчутливістю до молока. В подальшому у 107 дітей було підтверджено IgE – залежну алергію до білків коров'ячого молока у дітей, а у 70 дітей не - IgE – залежну харчову алергію до білків коров'ячого молока. В 32 дітей харчову гіперчутливість не виявлено. Четвертий етап проводився впродовж трьох років і дослідження завершили 120 дітей, з яких 60 були з основної групи і 60 з групи порівняння.

У третьому розділі викладені основні аспекти вивчення та аналізу епідеміології харчової непереносимості у дітей Львівської області. Можна припустити, що тривалість харчової алергії та проживання в різних клімато –

географічних зонах Львівської області ймовірно може впливати на перебіг і наслідки харчової алергії, особливо IgE – залежну алергію до білків коров'ячого молока у дітей в різних місцях проживання будуть різними. Це підтверджує і дослідження яке провів пошукач. Аналізуючи проживання у певному регіоні Львівської області було встановлено, що на формування харчової гіперчутливості до молока відіграє Поліська клімато – географічна зона та наближається до неї Карпати. Найвищий провокуючий індекс є у місті Львові. Провокуючими чинниками є обтяжений сімейний анамнез (бронхіальна астма, поліноз, крапив'янка, хвороби шлунка та дванадцяталої кишki у родичів, захворюваність шкіри у батьків), наявність тютюнопаління в сім'ї, часте споживання їжі в пунктах масового харчування.

У четвертому проведений аналіз особливостей діагностики харчової гіперчутливості у дітей. Важливим у діагностичному пошуку було верифікація клінічної форми та індифікація причин розвитку захворювання. За умов алергії на коров'яче молоко у дітей з анафілаксією в анамнезі спостерігалося значне збільшення розмірів еозинофілів за рахунок зв'язаних молекул, так і антиген – специфічних мішеней у порівнянні з здоровими дітьми. Це вказує на метаболічну активацію даних клітин і дозволяє припустити зростання анти – казеїн специфічних імуноглобуліну IgE на еозинофілах за умов алергії до білків коров'ячого молока.

У п'ятому розділі проаналізовано генетичні особливості формування алергії до білків коров'ячого молока у дітей. Для вивчення генетично детермінованої склонності до АБКМ був проведений аналіз поліморфізму генів *IL-4 T589C* (rs2243250 = C-590T, промоутер, T>C) та *IL-13 R130Q* (rs20541, Exo 4, G>A, Arg130Gln) у всіх дітей, які приймали участь у дослідженні (n=120). Генетичні дослідження виконані в рамках грантового проекту Bohdan Malaniak CSMC - RECOOP Young Scientists Research Grant 2018 –2020 “Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy” на базі Словацького медичного університету (м. Братислава, Словаччина) з використанням термоциклира C1000 („BioRad Laboratories”, США), олігонуклеотидних праймерів та набору реагентів для ампліфікації (“Thermo Fischer Scientific”, США).

В шостому розділі проводиться вивчення ефективності формування толерантності у дітей з алергією до білків коров'ячого молока. Для цього проводиться імунологічне дослідження з визначенням рівнів IL-4 (“Thermo Fisher Scientific Human IL-4 ELISA Kit”, США) та IL-13 (“Thermo Fisher Scientific Human IL-13 ELISA Kit”, США) у сироватці крові проводилися тричі в дітей основної групи (на початку дослідження, через 12 та 36 міс) і двічі в групі порівняння (через 12 та 36 міс з моменту включення в дослідження) в рамках грантового проекту Bohdan Malaniak CSMC - RECOOP Young Scientists Research Grant 2018 –2020 “Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q and interleukin-4 T589C in children with and without cow's milk allergy” на базі КНП “МДКЛ м. Львова”. Визначення рівнів інтерлейкінів проводилося методом імуноферментного аналізу за допомогою апарату StatFax 303 plus (“Awareness Technology”, США). Вперше доведено, що незалежними

предикторами, які зменшують ймовірність формування толерантності при елімінаційній дієті, є діаметр папули понад 5 мм та Bos d 8, Bos d 5, Bos d 4, Bos d 6 у концентрації $\geq 0,35$ kUa/L. Низька ймовірність формування толерантності методом елімінаційної терапії (менше 50%) є рекомендацією для призначення пацієнту лікування методом специфічної оральної індукції толерантності.

Динаміку рівня кальцію в сироватці крові визначали двічі (на початку і на момент завершення дослідження) у всіх дітей, які приймали участь у дослідженні за допомогою імуноферментного набору «VWR International Ltd» (США). Застосування СОІТ впродовж 36 місяців дозволило досягнути істотно кращих порівняно з елімінацією результатів за такими критеріями: кумулятивна кількість білка коров'ячого молока – в групі СОІТ 1,11 [0,54; 0,73] на старті дослідження та 6,01 [0,50; 6,01] в динаміці, в групі ЕД – 1,14 [0,67; 0,78] та 2,66 [1,42; 2,18] відповідно ($p<0,05$); рівнем кальцію в сироватці крові – динаміка становила відповідно $2,478\pm0,182$ ммоль/л та $2,440\pm0,155$ ммоль/л проти $2,532\pm0,146$ ммоль/л та $2,117\pm0,140$ ммоль/л ($p<0,05$); рівнем IL-13 – $8,893\pm0,684$ пг/мл та $3,410$ пг/мл $\pm 0,212$ проти $8,235\pm1,142$ пг/мл та $12,006\pm 1,280$ пг/мл ($p<0,01$); рівнем IL-4 – $1,209\pm0,080$ пг/мл та $0,451\pm0,052$ пг/мл проти $1,029\pm0,069$ пг/мл та $2,026\pm0,058$ пг/мл ($p<0,01$).

В сьому розділі пошукач оцінював якість життя дітей з алергією до білків коров'ячого молока. При цьому, опитування якості життя дозволило виявити, що загальний бал показників достовірно не відрізнявся на старті лікування в досліджуваних групах ($p>0,05$). Результати показали статистично достовірну відмінність тривоги, пов'язаної з їжею, в оцінці якості життя почала спостерігатися через 6 міс з моменту застосування специфічної оральної толерантності ($p<0,05$), а емоційного впливу та соціальних і дієтичних обмежень – через 12 міс ($p<0,05$).

Висновки і практичні рекомендації написані згідно завдань дослідження.

В процесі рецензування роботи в порядку дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Які варіанти обстеження дітей в районах області ви використовували і чи вони відповідали варіантам у самому м.Львові?
2. Чим ви можете пояснити високу захворюваність у деяких районах області та самому м.Львові?
3. Як передбачити та зробити профілактику анафілаксії у дітей, що мають IgE залежну алергію до білків коров'ячого молока?

9. Рекомендації щодо практичного використання результатів дисертації.

На основі проведених досліджень дисертантом було встановлено, що клімато - географічне проживання мають деякі особливості та частоту харчової гіперчутливості у дітей раннього віку Львівської області за даними анкетування, що становить 25,20 % від загальної кількості респондентів.

У віковій структурі розвитку гіперчутливості до молока виявлено, що у 83,75 % дітей раннього віку прояви захворювання були виявлені до досягнення 2

х річного віку, проте основна частка (51,62 %) припадала на вікову групу 1-2 роки.

На основі результатів проведеного епідеміологічного дослідження нами був проведений аналіз факторів, що зумовлюють виникнення харчової гіперчутливості у дітей раннього віку. Для виокремлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на формування толерантності до білків коров'ячого молока у дітей з алергією, було застосовано покроковий метод логістичної регресії з прогресивною селекцією (Forward). Проведений статистичний аналіз дозволив серед ряду цих факторів виділити 15 ознак, що суттєво корелювали з формуванням харчової гіперчутливості у дітей раннього віку, а саме: клімато-географічна зона проживання; небажані реакції у дитини після застосування ліків; проживання в старій будівлі; проживання у сирому помешканні; проживання у квартирі чи будинку; проживання в місті чи селі; бронхіальна астма в родичів; поліноз в родичів; крапив'янка в родичів; захворювання шкіри в батьків (у батька та / або матері); хвороби шлунка та дванадцятипалої кишki в родичів; наявність тютюнопаління в сім'ї; часте споживання їжі в пунктах масового харчування; наявність у дитини реакцій контактного характеру на шкірі; небажані реакції після використання косметичних засобів.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Уважно ознайомившись з докторською дисертацією дійшов висновку, що вона відповідає встановленим вимогам. Робота має всі необхідні розділи і побудована класично. Всі висновки і практичні рекомендації, які дисертант робить після аналізу та узагальнення одержаних результатів дослідження, правильно оформлені та є результатом проведеної роботи. Вони відповідають тим завданням, що поставив дисертант перед плануванням дисертаційної роботи.

ВИСНОВОК

На основі рецензування докторської дисертації «IgE – залежна алергія до білків коров'ячого молока у дітей: особливості розвитку, перебігу, профілактики і лікування», яку виконала Мацюра Оксана Іванівна, науковий консультант - доктор медичних наук, професор Беш Леся Василівна і подана до попереднього захисту Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Вся робота в цілому заслуговує високої оцінки і по своїй актуальності, об’єму проведених досліджень, методичному рівню, науковій новизні та практичній значимості відповідає вимогам до дисертацій на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук відповідно до п. 12 Постанови Кабінету міністрів України „Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” № 567 від 24 липня 2013 р., “Порядку присудження наукових ступенів» (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015

року, N1159 від 30.12.2015 р. та N 567 від 27.07.2016 р.) щодо докторських дисертацій, а її автор Мацюра Оксана Іванівна - заслужовує наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії Вінницького національного медуніверситету ім. М.І.Пирогова *Л.М.Булат*
д.мед.н., проф. Л.М.Булат

24 серпня 2021 року

