

ВІДГУК

**офіційного опонента, кандидата медичних наук,
доцента кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного
університету Несіної Інни Миколаївни на дисертаційну роботу
Чміль Альони Ігорівни «Вікові особливості та клініко-імунологічна
характеристика сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у
дітей», яка подана до спеціалізованої вченої ради PhD Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, що
створена відповідно до наказу Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця №36-асп від 30.01.2026 р., для захисту на здобуття
ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 228 «Педіатрія»**

Актуальність обраної теми

Харчова алергія (ХА) до морепродуктів на сьогодні розглядається як один із суттєвих глобальних епідеміологічних викликів. Протягом останніх десятиліть сенсibilізація серед дитячого населення демонструє стійке зростання в Україні та країнах із високим рівнем розвитку. Клінічний перебіг цієї патології характеризується значною фенотипічною варіабельністю проявів — від легких ізольованих шкірних симптомів до тяжких системних реакцій, включаючи анафілаксію, що значною мірою ускладнює формування уніфікованих підходів до діагностики та менеджменту пацієнтів. Особливу клінічну значущість має той факт, що сенсibilізація до риби, ракоподібних та молюсків, на відміну від алергії до багатьох інших харчових алергенів дитячого віку, часто має персистуючий характер і зберігається протягом життя. Це підвищує ризик розвитку тяжких системних реакцій та формує значне психоемоційне і соціально-економічне навантаження на сім'ї пацієнтів, створюючи додаткові виклики для системи охорони здоров'я.

Незважаючи на те, що елімінаційна дієта залишається основним методом профілактики рецидивів харчової алергії, актуальним напрямом сучасних досліджень є підвищення точності діагностики та прогнозування клінічного перебігу. Особливе значення у цьому контексті має молекулярна алергодіагностика, яка дозволяє оцінювати фенотип захворювання на основі визначення сенсibilізації до окремих алергенних компонентів. Водночас недостатньо вивченою залишається вікова динаміка формування сенсibilізації до ключових білків морепродуктів, зокрема парвальбумінів та тропоміозинів. Більшість наявних досліджень ґрунтується на використанні цільних алергенних екстрактів, що обмежує можливості об'єктивної оцінки імунної відповіді та ускладнює диференціацію істинної харчової алергії від перехресної алергічної реактивності.

Актуальні тенденції в охороні здоров'я вимагають переходу від емпіричних дієтологічних обмежень до персоніфікованої медицини. Це передбачає стратифікацію пацієнтів за їх молекулярним профілем, що включає оцінку специфічних IgE до ключових алергенів риби, ракоподібних та

моллюсків. Актуальність дослідження підкреслюється потребою у розробці чітких діагностичних та прогностичних критеріїв, які б дозволили клініцистам за допомогою математичного моделювання заздалегідь визначати ризики розвитку важких реакцій. Такий підхід гарантуватиме точність терапевтичних рекомендацій та позитивний клінічний результат, що відповідає найвищим стандартам сучасної персоніфікованої медицини.

З огляду на вище викладене, обрана мета дисертаційної роботи Чміль А.І., що полягає у обґрунтуванні вікових особливостей та клініко-імунологічної характеристики сенсibiliзації до риби, ракоподібних і моллюсків у дітей на основі комплексного аналізу молекулярного профілю алергенів та розробки алгоритмів прогнозування клінічного перебігу захворювання, є своєчасною, науково обґрунтованою та повністю відповідає сучасним напрямкам розвитку педіатрії та дитячої алергології.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Характеристика стану здоров'я дітей, що перенесли КОВІД-19, та обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів» (№ держреєстрації НДР - 0122U000486). Аспірант є співвиконавцем зазначеної НДР.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Дисертаційна робота викладена на 158 сторінках комп'ютерного друкованого тексту, складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики дизайну дослідження, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що складається з 143 джерел. Дисертаційна робота проілюстрована 6 рисунками і 18 таблицями. Назва роботи повністю відповідає її змісту.

Розділ 1 містить ретельний огляд літератури щодо імунологічних та клінічних аспектів алергії на рибу, ракоподібних та моллюсків. Дисертантка висвітлює роль харчової сенсibiliзації як етапу atopічного маршу, вказуючи на п'ятикратне підвищення ризику розвитку респіраторної патології у хворих дітей. У розділі систематизовано дані про регіональні особливості сенсibiliзації: від домінування молекули тріски Gad m 1 у Північній Європі до превалювання парвальбумінів коропа Sur s 1 та лосося Sal s 1 у Центральній та Східній Європі. Автор детально описує діагностичні можливості мультиплексних тестів та підкреслює складність інтерпретації результатів через наявність безсимптомної сенсibiliзації у 20–80 % пацієнтів. В цьому розділі висвітлено наукову цінність використання співвідношень рівнів специфічних антитіл до харчових продуктів та кліщів домашнього пилу для подолання проблеми імунологічного перехресту. Автором акцентована увага на створенні персоніфікованих стратегій прогнозування

клінічних проявів на базі цифрових моделей, що є невід'ємною складовою розвитку сучасної педіатрії, а застосування бінарної логістичної регресії визначено як оптимальний шлях до реалізації принципів персоніфікованої медицини.

Розділ 2 складається з трьох підрозділів, які повністю розкривають методологічні засади виконаного дисертаційного дослідження. У першому підрозділі детально описано дизайн дослідження та наведено клінічну характеристику обстежених хворих. Автором обґрунтовано та коректно визначено критерії включення та виключення, а також розроблено схему виконання дослідження від ретроспективного аналізу до клінічної апробації. Належну увагу приділено дотриманню етичних норм. Другий підрозділ містить вичерпний опис сучасного лабораторного методу молекулярної алергодіагностики, який застосовувався для одночасного визначення рівнів загальних та специфічних імуноглобулінів. У третьому підрозділі наведено перелік статистичних методів та використаного програмного забезпечення. Методи статистики, які застосовувались, зокрема логістична регресія та крос-валідація, відповідають завданням дослідження та забезпечують достовірність і надійність розробленої прогностичної моделі.

Розділ 3 детально висвітлює епідеміологічні та імунологічні аспекти алергії на рибу, ракоподібних і молюсків та структурований у три підрозділи. У першому - досліджено когорту з 3 513 пацієнтів та встановлено, що рівень сенсibiliзації становив 21,2% на півдні та 8,8% на заході країни, що свідчить про існування залежності між регіональними харчовими звичками та частотою розвитку алергічних реакцій. Аналіз вікових груп показав пік сенсibiliзації (16,2%) серед дітей віком від 7 до 12 років, що корелює з активним розширенням раціону у цей період. У другому підрозділі детально висвітлено молекулярний профіль сенсibiliзації, а саме переважання антитіл до β -парвальбумінів коропа (55,0%) та лосося (45,2%) над мінорними алергенами підкреслює наукову доцільність застосування компонентної діагностики для забезпечення об'єктивної оцінки імунної відповіді та формування персоніфікованого підходу до призначення елімінаційних дієт. Третій підрозділ визначає роль коморбідних станів. Реєстрація бронхіальної астми у 41-51% обстежених та висока частота реакцій на шерсть тварин у 70,4% хворих із симптомами підтверджує системний характер запалення та класифікує цю групу як пацієнтів високого ризику тяжкого перебігу захворювання.

Розділ 4 містить результати вивчення клініко-лабораторних параметрів 529 дітей із сенсibiliзацією до морепродуктів та охоплює 2 підрозділи. У першому подано розподіл пацієнтів за віком та виникненням реакцій. Автор наводить дані про те, що 318 осіб або 60,1% мали підтверджену харчову алергію, тоді як 211 пацієнтів або 39,9% були безсимптомними носіями антитіл. Зафіксовано, що низькі титри імуноглобулінів першого класу до 1 kU/l виявлялися у 199 безсимптомних дітей, що становить 85,7%, порівняно з 75 хворими з клінічними проявами, частка яких склала 23,6%. Ці цифри дозволили автору обґрунтувати механізми перехресної реактивності. Другий

підрозділ деталізує спектр симптомів та обтяженість анамнезу. Зазначено частоту анафілаксії в межах 12,1-14,8%. Спадковість по лінії матері достовірно переважала та реєструвалася у 45,2% дітей із реакцією на рибу та у 52,0% при поєднаній формі захворювання. Наведені показники дозволяють чітко стратифікувати пацієнтів за групами ризику і використати ці дані в побудові моделей логістичної регресії для прогнозування ризиків розвитку клінічних проявів ХА.

Розділ 5, який охоплює два підрозділи, присвячений порівняльній оцінці показників гуморального імунітету у обстежених дітей. У першому підрозділі проаналізовано вікову динаміку загального імуноглобуліну Е. Встановлено, що при ізольованій алергії на рибу його рівень знижується з 221,5 kU/l у дітей віком від 4 до 6 років до 126,9 kU/l у підлітків 13–18 років. Натомість при поєднаній сенсibiliзації рівень загального імуноглобуліну Е навпаки зростає і досягає 580,2 kU/l, що свідчить про прогресуючий характер полісенсibiliзації з віком. При дослідженні молекулярного профілю специфічних антитіл виявлено, що частота реакцій на молекулу лосося Sal s 1 становить 45,2 %, що значно перевищує чутливість до цільного екстракту цієї риби (23,1 %). Така статистично достовірна різниця обґрунтовує необхідність впровадження компонентної діагностики у рутинну клінічну практику. Рівень специфічного імуноглобуліну Е до Sal s 1 у дітей із анафілаксією досягає 40,1 kU/L, що дозволяє використовувати кількісні показники специфічних антитіл як об'єктивні предиктори тяжкості майбутніх алергічних реакцій.

Розділ 6 присвячений розробці та валідації математичної моделі для оцінки ймовірності алергії на лосось. Аналіз базується на вибірці з 239 пацієнтів із сенсibiliзацією до молекули Sal s 1. З них 144 особи мали клінічні прояви хвороби, а 95 були безсимптомними носіями антитіл. Автор використав метод бінарної логістичної регресії. Початкова модель із 15 факторних ознак продемонструвала площу під ROC кривою на рівні 0.78. Після відбору 10 статистично значущих предикторів показник зріс до 0.83. Найбільший вплив на ймовірність розвитку реакції мала кількість виявлених сенсibiliзацій до парвальбумінів різних риб із коефіцієнтом β +0.6876 при $p=0.0001$ та відношенням шансів 1.99. Наявність четвертого класу сенсibiliзації підвищувала ризик із коефіцієнтом β +0.6156 при $p=0.0002$ та відношенням шансів 1.85. Респіраторна алергія та атопічний дерматит також увійшли до фінального рівняння з відношенням шансів 1.84 та 1.59 відповідно при статистичній достовірності $p<0.001$. Вік виступив незалежним фактором захисту з коефіцієнтом β мінус 0.1200 та відношенням шансів 0.89. Загальна чутливість розробленого алгоритму становить 86 % при специфічності 72 %. Прогнозування ризику виникнення тяжких алергічних реакцій є важливим етапом сучасної діагностики, а застосування багатofакторної логістичної регресії виступає оптимальним та науково обґрунтованим інструментом для об'єктивізації клінічних рішень.

Розділ аналізу та узагальнення результатів дисертаційної роботи підсумовує основні наукові результати та порівнює їх із даними сучасної літератури. Ця частина роботи є актуальною та логічно структурованою.

Автор детально аналізує епідеміологічний та імунологічний профіль сенсibilізації дитячої популяції до риби, ракоподібних і молюсків, висвітлюючи регіональні особливості українських пацієнтів у контексті загальносвітових тенденцій. Дослідник аргументовано пояснює переважання реактивності до окремих видів риби та обґрунтовує відносну незалежність шляхів імунної відповіді на різні таксономічні групи алергенів. Особлива увага приділена впливу спадкових факторів та материнського імпринтингу на формування фенотипу пацієнта. Теоретичне обґрунтування концепції atopічного маршу органічно поєднується з результатами клінічних спостережень. Сформульовані дисертантом висновки та практичні рекомендації безпосередньо випливають із отриманих даних дослідження.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 6 є статтями. Серед них 5 статей надруковано в журналах, які індексуються у наукометричній базі Scopus, та 1 стаття - у науковому фаховому виданні України. Додатково автором опубліковано 1 тези апробаційного характеру.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертантом на наступних наукових форумах: науково-практична конференція «Актуальні питання в педіатрії XXVII Сідельніковські читання», м.Київ, 2025 р.; Ukraine Pediatric Global 2025, м.Київ, 2025 р.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Результати, отримані аспірантом, відзначаються науковою новизною та сприяють поглибленню знань щодо механізмів сенсibilізації до риби, ракоподібних і молюсків у дитячій популяції, розширенні уявлень про епідеміологію та імунологію харчової алергії у дітей. Вперше в Україні на основі молекулярної алергодіагностики доведено превалювання сенсibilізації до риби над ракоподібними та молюсками. Визначено домінуючу роль β парвальбумінів коропа, лосося та тріски у формуванні імунної відповіді. Встановлено географічні та вікові закономірності поширення патології.

Отримало подальший розвиток вивчення профілю сенсibilізації до безхребетних. Встановлено, що основними джерелами алергії виступають лобстери, краби та устриці, причому рівень чутливості до ракоподібних достовірно зростає з віком і досягає максимуму у підлітків. Доведено пряму кореляцію між рівнями специфічних імуноглобулінів E та тяжкістю симптомів, де найвищі показники асоціюються з ризиком анафілаксії. Встановлено вікову трансформацію клінічних проявів від шкірних реакцій у дітей раннього віку до гастроінтестинальних розладів та системних реакцій у старших групах.

Вперше розроблено математичну модель логістичної регресії для виявлення ризику розвитку клінічних проявів у пацієнтів із сенсibilізацією до лосося Sal s 1. Створена модель з показником площі під кривою 0,83 дозволяє з високою точністю прогнозувати клінічні реакції та уникати проведення провокаційних проб.

Сформульовані дисертанткою наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця, протокол номер 6195 від 28.10.2025 року. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Діагностичні заходи, що проводились під час даного дослідження, не супроводжувались ризиками для пацієнтів.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Достовірність та наукова обґрунтованість отриманих результатів і сформульованих положень підтверджена застосуванням сучасних методів молекулярної алергодіагностики на репрезентативній вибірці пацієнтів. Для виконання поставлених у дисертаційному дослідженні завдань здобувачкою був застосований арсенал високоінформативних лабораторних тестів, зокрема визначення специфічних антитіл до широкої панелі алергенних молекул. Обробка даних виконувалася із залученням сучасного ліцензійного програмного забезпечення для статистичного аналізу.

Проведено комплексне оцінювання клініко-анамнестичних показників та імунологічних параметрів, включаючи рівні загального та специфічних імуноглобулінів E до β парвальбумінів риби, тропоміозинів та інших компонентів морепродуктів. Визначення профілю сенсibilізації здійснювалося методом мультиплексного аналізу, що гарантувало необхідну аналітичну точність та дозволило диференціювати істинну алергію від перехресної реактивності.

Дисертанткою були використані адекватні та сучасні методи статистичного аналізу, які відповідали меті дослідження. Зокрема, побудова моделі логістичної регресії з розрахунком площі під кривою на рівні 0,83 була критично важливою для ідентифікації факторів ризику та стратифікації пацієнтів. Усі методи, обрані для виконання поставлених у дисертаційному дослідженні завдань, гарантували високий рівень достовірності отриманих наукових даних щодо прогнозування тяжких реакцій.

На основі проведеного дослідження сформовано п'ять висновків, які всебічно розкривають поставлені завдання та підтверджують наукову значущість отриманих результатів. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані на основі результатів дослідження, є достовірними та обґрунтованими.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі отриманих результатів дисертаційного дослідження були сформульовані та розроблені практичні рекомендації для застосування у клінічній практиці при веденні пацієнтів із підозрою на харчову алергію до риби, ракоподібних та молюсків. Ключовим положенням є запровадження персоніфікованої стратегії, що базується на комплексних клінічних та імунологічних обстеженнях для кожного клінічного випадку.

При цьому рекомендовано використовувати у рутинній практиці точну молекулярну алергодіагностику для виявлення сенсibilізації до окремих алергенних молекул. Застосування даного підходу дозволяє чітко розмежувати істинну та перехресну сенсibilізацію, що забезпечує формування ґрунтовних рекомендацій щодо елімінаційної дієти. Для об'єктивної стратифікації дітей за ризиком розвитку алергічних реакцій при сенсibilізації до β парвальбумінів лосося показано застосування розробленої прогностичної моделі логістичної регресії. Додатково для моніторингу ефективності необхідно оцінювати комплекс анамнестичних та лабораторних показників.

Отримані в дисертаційній роботі висновки були успішно імplementовані в практику охорони здоров'я. Застосування алгоритму прогнозування клінічних проявів дозволяє призначати елімінаційні заходи, знизити частоту проведення ризикованих діагностичних процедур у групах високого ризику та запобігає розвитку загрозливих для життя станів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

В процесі роботи з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Робота містить незначну кількість орфографічних помилок, які не впливають на якість та наукове значення дисертаційної роботи. Вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну цінність.

В рамках наукової дискусії цікаво отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яким чином рівень специфічних IgE до окремих алергенних молекул риби та морепродуктів корелює з тяжкістю клінічних проявів харчової алергії у дітей та ризиком розвитку анафілаксії, поясніть, як спадкові фактори впливають на тяжкість та полісенсibilізацію?

2. Як би Ви пояснили регіональні відмінності сенсibilізації до риби та морепродуктів серед дітей у різних областях України та вікову динаміку сенсibilізації до морепродуктів, зокрема зростання частоти сенсibilізації до ракоподібних у підлітковому віці?

3. На Вашу думку чи може виявлена сенсibilізація до β -парвальбумінів різних видів риби свідчити про істинну харчову алергію, чи вона може бути проявом перехресної реактивності між різними видами риби?

4. Чи проводилось порівняння отриманих результатів з даними міжнародних досліджень, і наскільки профіль сенсibilізації українських дітей відрізняється від популяції інших країн?

Висновок

Дисертаційна робота аспірантки Чміль Альони Ігорівни «Вікові особливості та клініко-імунологічна характеристика сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспірантці вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації позитивна.

У своїй роботі аспірантка Чміль Альона Ігорівна запропонувала новий підхід до вирішення актуальної проблеми педіатрії та алергології шляхом удосконалення діагностики харчової алергії до риби, ракоподібних та молюсків із застосуванням точної молекулярної алергодіагностики та впровадження багатфакторної прогностичної моделі логістичної регресії розрахунку ризику розвитку клінічних проявів до β -парвальбуміну лосося.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Чміль Альони Ігорівни «Вікові особливості та клініко-імунологічна характеристика сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам пункту 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року у редакції від 12.07.2019 року.

Аспірантка Чміль Альона Ігорівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія».

Офіційний опонент:

Доцент кафедри педіатрії №2

Полтавського державного
медичного університету,
кандидат медичних наук

I.M.НЕСІНА