

ВІДГУК

**рецензента, доцента закладу вищої освіти кафедри педіатрії №2
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, кандидата
медичних наук, доцента Ємець Оксани Вікторівни 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

Проблема сенсibilізації до морепродуктів у дітей займає провідне місце в структурі харчової алергії через високу частоту важких системних реакцій та персистуючий характер захворювання. Наукові дослідження останніх років підкреслюють необхідність переходу до точної молекулярної діагностики, яка дозволяє ідентифікувати специфічні білки відповідальні за розвиток клінічної маніфестації. Встановлення імунологічних кореляцій між кількісним рівнем антитіл та тяжкістю симптомів є критично важливим для прогнозування анафілаксії та забезпечення безпеки пацієнта.

Існує виражена потреба у вивченні вікових особливостей формування чутливості до парвальбумінів та тропоміозинів, що дозволить оптимізувати терміни введення елімінаційних заходів та покращити прогноз. Розробка математичних моделей на основі логістичної регресії відкриває нові можливості для об'єктивної стратифікації хворих у рутинній практиці педіатра та алерголога. Це відповідає світовим вимогам щодо впровадження стандартів персоніфікованої медицини в галузі охорони здоров'я.

Таким чином, обрана мета дисертаційної роботи Чміль Альони Ігорівни – обґрунтування вікових особливостей та клініко імунологічної характеристики сенсibilізації до риби, ракоподібних та молюсків у дітей шляхом комплексного аналізу молекулярного профілю та розробки алгоритмів прогнозування клінічного перебігу є актуальною та має високе практичне та наукове значення.

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, переліку умовних позначень, 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 зі 143 джерел. Дисертаційна робота проілюстрована 6 рисунками і 18 таблицями. Назва роботи повністю відповідає її змісту.

Розділ 1 розкриває медико соціальне значення анафілактичних реакцій на харчові алергени у педіатричній практиці. Автор констатує, що риба та морепродукти входять до переліку найбільш небезпечних тригерів, що зумовлюють до 14 % усіх випадків харчової анафілаксії. У тексті проаналізовано фактори ризику тяжкого перебігу захворювання, серед яких наявність неконтрольованої бронхіальної астми підвищує загрозу системних реакцій у 2–4 рази.

Дисертантка обґрунтовує важливість переходу від оцінки цільних екстрактів до аналізу специфічних імуноглобулінів Е до окремих молекулярних компонентів. Зокрема, встановлено, що порогове значення антитіл вище 30 kU/L для мажорних білків є прогностичним маркером анафілаксії. Критично оцінено ресурсозатратність оральних провокаційних проб, вартість яких сягає 400 євро, що робить актуальною розробку неінвазивних математичних алгоритмів оцінки індивідуального ризику. Застосування логістичного моделювання для ідентифікації пацієнтів із ймовірністю реакції понад 95 % дозволяє обґрунтовано відмовитися від ризикованих процедур, що свідчить про високу наукову та практичну значущість обраного автором напрямку.

Розділ 2 який складається з 3 підрозділів, демонструє послідовний підхід до організації наукової роботи. У першому підрозділі міститься необхідна інформація про обстежений контингент та загальний дизайн дослідження. Виділення п'яти основних етапів дозволило автору логічно перейти від збору первинних анамнестичних даних до впровадження автоматизованого калькулятора ризику у клінічну практику на базі окремої валідаційної вибірки. Другий підрозділ розкриває деталі застосованого методу мультиплексного імуноферментного аналізу ALEX2, який став основою для формування імунологічного профілю пацієнтів. У третьому підрозділі детально описано статистичні методи, які є достатніми для виконання поставлених завдань. Автором коректно розділені параметричні та непараметричні критерії, а також методи багатовимірної аналізу для перевірки робочих гіпотез і підтвердження стабільності розробленого прогностичного алгоритму на основі логістичної регресії.

Розділ 3, який складається з 3 підрозділів, систематизує клінічні фенотипи та фактори ризику маніфестації алергічних хвороб. У першому підрозділі визначено загальну поширеність чутливості до риби, ракоподібних

та молюсків на рівні 15,1%. Виявлено зниження цього показника до 12,1% у підлітків, що вказує на ефективність своєчасно призначеної елімінаційної дієти після верифікації тригера в ранньому дитинстві, що знижує потребу в подальшій діагностиці у старшому віці. Другий підрозділ аналізує сенсibilізацію до окремих алергенних молекул риби, ракоподібних та молюсків. Визначення поширеності сенсibilізації до тропоміозину креветок Pen m 1 у 12,3% випадків та екстракту лобстера у 14,9% з відмінностями у кількості пацієнтів із клінічними проявами ХА та безсимптомною сенсibilізацією, що дозволило детальніше звернути увагу на перехресну реактивність з кліщами домашнього пилу. Третій підрозділ розглядає розвиток у дитини atopічного маршу, та показує, що харчова алергія часто поєднується із респіраторною алергією, формуючи окремий фенотип пацієнтів із підвищеною схильністю до реакцій гіперчутливості. Реєстрація atopічного дерматиту у 35-59% обстежених слугує клінічним доказом гіпотези про первинну сенсibilізацію організму через пошкоджений епідермальний бар'єр. Показник переважання чутливості до пилку дерев у 48,3% серед пацієнтів із клінічними проявами, порівняно із дітьми із безсимптомною сенсibilізацією, підкреслює вплив інгаляційного навантаження на зниження порогу толерантності до харчових білків.

Розділ 4 який складається з 2 підрозділів, базується на порівняльному аналізі симптомних та безсимптомних пацієнтів із реактивністю до морепродуктів. У першому підрозділі показано зв'язок між рівнем специфічних антитіл та клінічною картиною. Виявлення сенсibilізації до тропоміозину пилових кліщів у 140 безсимптомних дітей, що відповідає 66,3%, проти 88 пацієнтів із проявами хвороби на рівні 27,7%, дало змогу автору розмежувати істинну алергію та хибнопозитивні результати. Другий підрозділ фокусується на симптоматиці та сімейному анамнезі. Наведено дані про поширеність кропив'янки в межах 66,7-79,6% серед усіх обстежених. Дослідження генетичного фону показало, що обтяженість по обох батьках зростає при поєднаній сенсibilізації до 21,0% з 95% довірчим інтервалом 9,1-32,9%. Частка дітей без обтяженого анамнезу в цій же групі була мінімальною і становила лише 9,4%. Такий математичний підхід підтверджує асоціацію між полісенсibilізацією та складним спадковим фенотипом захворювання.

Розділ 5 який складається з 2 підрозділів, систематизує кількісні параметри імунологічної відповіді у педіатричній популяції. У першому підрозділі автор наводить середні значення загального імуноглобуліну Е для різних груп спостереження. Показник становить 186,1 kU/l для ізольованої алергії на рибу та 383,1 kU/l для поєднаної сенсibilізації. Збільшення концентрації антитіл у підлітковій групі від 13 до 18 років до 158,6 kU/l при реакції на ракоподібних свідчить про пізніше формування atopічної відповіді на безхребетних. У другому підрозділі проаналізовано спектр специфічних антитіл. Зафіксовано середній рівень імуноглобулінів до молекули тунця на позначці 10,8 kU/L, що є нижчим порівняно з молекулою оселедця на рівні 17,5 kU/L. Дослідження також виявило загальну частку безсимптомних

пацієнтів на рівні 39,9%. Визначення специфічного імуноглобуліну Е до мажорних молекул продемонструвало зростання концентрації при тяжких реакціях. Наприклад, рівень антитіл до екстракту лосося при анафілаксії дорівнює лише 0,4 kU/L, тоді як до молекули Sal s 1 цей показник становить 6,9 kU/L. Ці результати остаточно підтверджують ключову роль молекулярної діагностики у прогнозуванні перебігу патології.

Розділ 6 систематизує клініко-анамнестичні та імунологічні параметри, які диференціюють пацієнтів із симптомною та безсимптомною реактивністю на мажорний алерген лосося. Достовірні розбіжності зафіксовано у медіані віку, яка склала 8 років для осіб із проявами хвороби проти 11 років для безсимптомної групи при $p < 0.05$. Рівень загального імуноглобуліну Е становив 758.5 kU/L у клінічній групі порівняно з 147 kU/L у безсимптомній. За допомогою бінарної логістичної регресії встановлено, що перший клас сенсibilізації діє як вагомий захисний фактор із коефіцієнтом β мінус 1.3467 при $p = 0.001$ та відношенням шансів 0.26. Натомість наявність алергії у батьків достовірно підвищує шанси реакції з коефіцієнтом β +0.2484 при $p = 0.045$, а чоловіча стать збільшує відношення шансів до 1.22 при $p = 0.013$. Розроблена формула інтегрує загалом 10 статистично значущих ознак для розрахунку кумулятивної ймовірності. Завчасне прогнозування індивідуального ризику є необхідною умовою безпечного ведення пацієнтів з харчовою сенсibilізацією, а побудова моделі логістичної регресії є найбільш актуальним варіантом у сучасній медичній науці, оскільки цей підхід дозволяє врахувати вагу кожного предиктора та з високою точністю розрахувати ймовірність настання події.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними літератури. Обговорення результатів виконано на належному науковому рівні з дотриманням вимог до актуальності та новизни. Автор розглядає проблему латентної сенсibilізації та аргументує неможливість встановлення діагнозу виключно за ізольованими лабораторними показниками. Головним здобутком розділу є теоретичне та практичне обґрунтування комплексної математичної моделі ризику розвитку клінічних проявів. Дисертант ілюструє переваги інтеграції анамнестичних маркерів із даними точної молекулярної діагностики. Впровадження розробленого алгоритму у рутинну практику сприяє розвитку персоналізованої медицини та підвищує загальну безпеку діагностичного процесу. Сформульовані дисертантом висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів 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

розміщена 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 у місті Київ у 2025 році; Ukraine Pediatric Global 2025 у місті Київ у 2025 році.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна отриманих аспірантом результатів роботи є суттєвою.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у формуванні систематизованого уявлення про алергію на рибу, ракоподібні та молюски. Вперше встановлено превалювання сенсibiliзації до риби в українській популяції дітей. Підтверджено визначальну роль β парвальбумінів лосося, тріски та коропа. Виявлено демографічні закономірності захворюваності з піком у віці від 6 до 8 років та її географічну прив'язку до південних і центральних регіонів.

У роботі вперше проаналізовано чутливість до безхребетних. Встановлено, що основними тригерами є краби, устриці та лобстери, реактивність до яких збільшується в міру дорослішання. Розширено наукові дані про клініко-імунологічний перебіг хвороби. Доведено наявність прямого зв'язку між титрами специфічних імуноглобулінів E та ризиком виникнення анафілактичного шоку. Простежено вікову зміну клінічних фенотипів від шкірних уражень до розладів травного тракту.

Отримано нові дані завдяки розробці багатофакторної моделі логістичної регресії. Створена система оцінки ризику реакцій на алерген лосося $Sal\ s\ 1$ характеризується точністю 0,83 та забезпечує надійне прогнозування маніфестації захворювання у групах ризику.

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 значним обсягом обстеженої вибірки та комплексним підходом до стратифікації ризиків. Для виконання поставлених у дисертаційному дослідженні завдань авторкою був застосований арсенал сучасних високоінформативних діагностичних методів, що дозволили скласти детальний профіль чутливості пацієнтів. Обробка

даних виконувалася із залученням сучасних статистичних алгоритмів для перевірки робочих гіпотез.

Проведено комплексне оцінювання маркерів атопічного фенотипу, включаючи частоту супутньої бронхіальної астми, алергічного риніту та атопічного дерматиту. Визначення рівнів загального імуноглобуліну Е та специфічних антитіл здійснювалося стандартизованими методами, що гарантувало необхідну аналітичну точність при вивченні вікової динаміки та імунологічного перехресту між алергенами.

Дисертанткою були використані адекватні та сучасні методи статистичного аналізу, які відповідали меті дослідження. Зокрема, інтеграція 10 параметрів у модель логістичної регресії та розробка стобальної нормалізованої шкали були критично важливими для створення інструменту, що забезпечує ідентифікацію 95,7 % пацієнтів із тяжким перебігом хвороби. Усі ці методи, обрані для виконання поставлених у дисертаційному дослідженні завдань, гарантували високий рівень достовірності отриманих наукових даних.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 5 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають зі змісту роботи, ґрунтуються на достовірних даних та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

Практичне значення отриманих результатів.

За результатами виконаної наукової роботи запропоновано низку практичних рекомендацій, спрямованих на удосконалення діагностики харчової алергії на рибу та безхребетних у педіатричній практиці. Головний акцент зроблено на необхідності комплексного аналізу клінічних та імунологічних даних для забезпечення індивідуалізованого ведення хворих.

У клінічних протоколах рекомендовано надавати перевагу точній молекулярній алергодіагностиці. Ідентифікація антитіл до конкретних білкових молекул є критично важливою для встановлення первинного джерела сенсibilізації та розуміння механізмів імунологічного перехресту.

З метою безпечної стратифікації пацієнтів за рівнем загрози виникнення анафілаксії на лосось впроваджено використання прогностичної моделі на базі логістичної регресії. Цей математичний підхід дозволяє обчислити клінічний ризик без експозиції пацієнта до алергену.

Запропоновані діагностичні підходи та розрахункові алгоритми успішно застосовуються у практичній медицині. Впровадження цих інструментів забезпечує раціональне призначення елімінаційних заходів, захищає пацієнтів від проведення ризикованих провокаційних тестів та ефективно запобігає розвитку критичних медичних 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.

При рецензуванні виникли наступні уточнюючі запитання:

1. Чи були серед обстежених дітей пацієнти віком до 1 року, які клініко-імунологічні особливості у них були виявлені?
2. З якого віку відповідно до клінічних рекомендацій можна вводити в раціон дитини ракоподібних, молюсків та рибу?

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 аспіранткою Чміль Альоною Ігорівною запропоновано 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 багатофакторної прогностичної моделі логістичної регресії для 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 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40

Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (у редакції від 12.07.2019 р.)

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».

Рецензент,

доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 2
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця,
к.мед.н., доцент

Ємець О.В.