

## ВІДГУК

*офіційного опонента, завідуючої відділенням дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України» доктора медичних наук Речкіної О.О. на дисертаційну роботу Романько Марії Романівни «Вплив забезпеченості організму вітаміном D на перебіг і ефективність профілактики гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія»*

### **Актуальність теми дисертації.**

Гострий обструктивний ларингіт залишається одним з найтяжчих проявів гострих респіраторних інфекцій у дітей раннього віку. Рекурентні респіраторні інфекції та зміни в алергічному статусі можуть провокувати виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту (ГОЛ).

Протягом останніх десятиліть наукова спільнота займається вивченням екстраскелетних ефектів вітаміну D, зокрема активно вивчається роль даного мікронутрієнту у протиінфекційному захисті людини. Встановлено, що клітини імунної системи здатні до експресії рецепторів вітаміну D, а окремі імунокомпетентні клітини здатні самі синтезувати  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , який у поєднанні з рецепторами вітаміну D стимулює синтез антимікробних пептидів – кателіцидину та  $\beta$ -дефензинів. Систематичні огляди і метааналізи показують ефективність використання саплементів вітаміну D для профілактики гострих респіраторних інфекцій. Окрім цього, результати досліджень, проведених в Україні та світі, вказують на ефективність застосування вітаміну D для лікування алергічних захворювань.

Все це дає підстави розглядати недостатнє забезпечення дитини вітаміну D як один із потенційних чинників, що можуть впливати на розвиток, перебіг та виникнення повторних епізодів ГОЛ. На даний час бракує відомостей щодо частоти та виразності дефіциту вітаміну D у хворих на ГОЛ дітей раннього віку, не існує єдиної точки зору щодо оптимального вибору дози та тривалості призначення саплементів холекальциферолу, недостатньо вивчені чинники, що впливають на варіабельність індивідуальних рівнів абсорбції холекальциферолу в ШКТ та невідомий вплив змін у статусі вітаміну D на перебіг ГОЛ та запобігання розвитку нових епізодів захворювання.

Саме тому вирішення піднятих дисертанткою питань є значним внеском у розв'язання важливої наукової проблеми – підвищення ефективності профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота є окремою НДР кафедри педіатрії № 2 НУОЗ України імені П. Л. Шупика «Особливості перебігу та профілактика рецидивів гострого

стенозуючого ларинготрахеїту у дітей раннього віку з недостатністю вітаміну D», номер держреєстрації 0115U005732.

### **Наукова повизна дослідження та одержаних результатів**

У процесі виконання дисертаційного дослідження авторкою доповнені наукові дані щодо факторів, які впливають на тяжкість перебігу та виникнення рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку. Доведено, що рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 30 нг/мл підвищує шанси на більш тяжкий перебіг ГОЛ та виникнення його рекурентних епізодів. Отримано нові наукові дані про взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDBP і забезпеченістю вітаміну D дітей раннього віку. Встановлена наявність поліморфних варіантів гена VDBP у дітей, що може впливати на ефективність профілактики VDD шляхом саплементації.

Вперше встановлено, що низькі концентрації 25(OH)D визначаються переважно у дітей з генотипами CA rs 7041 та GT rs 4588 гена VDBP. Найвищі рівні 25(OH)D зафіксовані у дітей з генотипами AA rs 7041 та TT rs 4588 гена VDBP, які демонструють високу абсорбцію при прийомі саплементів вітаміну D у дозі 500 МО та навіть надмірні концентрації 25(OH)D при тривалому прийомі саплементів у більш високій дозі.

Вперше доведено лікувально-профілактичну ефективність застосування комбінації  $10^8$  КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та 400 МО холекальциферолу у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом для підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові, зниження частоти функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту та зменшення частоти рекурентних епізодів захворювання.

### **Практичне значення одержаних результатів**

У роботі доведена доцільність визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові дітей раннього віку з рекурентними епізодами гострого обструктивного ларингіту та проведення саплементації у разі виявлення недостатності або дефіциту вітаміну D.

Запропоновано проведення генотипування на поліморфізм гена VDBP у дітей при відсутності очікуваної клінічної відповіді на застосування саплементів у стандартних рекомендованих дозуваннях та/або при наявності низьких/надмірно високих показників 25(OH)D на тлі проведення саплементації. У разі виявлення генотипів CA rs 7041 та GT rs 4588 рекомендовано підвищити дозу холекальциферолу, а при наявності генотипів AA rs 7041 та TT rs 4588 гена VDBP – знизити дозу саплементів.

Дисертанткою розроблений та впроваджений в практику спосіб профілактики ГОЛ у дітей раннього віку шляхом використання комбінації  $10^8$  КУО життєздатних бактерій *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та 400 МО холекальциферолу у дітей раннього віку. Запропоновано впровадження даного

профілактичного методу у загальну практику, що дозволить підвищити ефективність профілактики дефіциту вітаміну D, буде сприяти зниженню частоти повторних епізодів та тяжкості перебігу гострого обструктивного ларингіту, позитивно впливатиме на функціональну активність ШКТ та буде сприяти покращенню алергічного статусу дітей раннього віку.

Впровадження інноваційних розробок здійснювалось у інфекційному відділенні для лікування ГРВІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»; у педіатричному відділенні дітей раннього віку КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради; у консультативній поліклініці КНП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради; у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Дніпропетровського державного медичного університету.

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

Дисертаційна робота Романько М.Р. виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатній кількості клінічних спостережень.

Достовірність досліджень, сформульованих узагальнень і висновків не викликає сумніву та визначається використанням сучасних методів дослідження, адекватних поставленим завданням, які включають клінічні, анамнестичні, імуноферментні, біохімічні та статистичні методи дослідження; вірогідністю отриманих даних, які математично оброблені із застосуванням сучасних методик статистичного аналізу результатів, методично та науково вірно інтерпретовані.

Методичні підходи при проведенні дисертаційної роботи використовують сучасні досягнення медицини, цілком інформативні та дозволяють зробити аргументовані висновки та практичні рекомендації.

Поставлені завдання в дослідженні вирішені.

Особистий внесок авторки в отриманні наукових результатів є основним.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та акторефераті**

Основні положення дисертаційного дослідження викладені у 10 наукових працях: 5 статей у фахових виданнях (з них 1 – у міжнародному виданні), 5 - у матеріалах тез конференцій. За матеріалами дослідження опублікований інформаційний лист.

Автореферат повністю відображає результати дисертаційної роботи і викладені в дисертації матеріали.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Дисертація Романько М. Р. викладена українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів

дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 176 найменувань загальним обсягом 23 сторінки) та додатків. Робота добре ілюстрована – містить 20 рисунків та і 22 таблиці, загальним обсягом 6 сторінок. Викладення матеріалу і стиль дисертації відповідають сучасним вимогам.

У вступі авторка ретельно висвітлює необхідність та своєчасність наукової проблеми, чітко формулює мету та завдання дослідження, наукову новизну і практичну значимість роботи. Цей розділ висвітлений об'єктивно і конкретно.

Розділ «**Огляд літератури**» написано чітко, дає повне уявлення про стан проблеми гострого обструктивного ларингіту у дітей, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань, що відповідає основним напрямкам особистих досліджень авторки. При його написанні дисертанткою використано сучасні літературні джерела інформації. Важливо, що аналіз літературних даних повністю обґрунтовує актуальність обраного напрямку дослідження. Слід при цьому підкреслити достатньо глибоке знання дисертанткою проблеми, вміння критично оцінювати дані літератури та узагальнювати їх.

У другому розділі «**Матеріали та методи досліджень**» традиційно представлені основні етапи роботи, застосовані методи дослідження; необхідні матеріали про клінічну характеристику хворих, представлені характеристики груп обстежених.

Добре описані усі методи дослідження. Загалом використані найсучасніші методики, які цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Значну увагу приділено статистичним методам обробки даних. Обсяг спостережень достатній.

У розділі 3 «**Результати клініко-параклінічного обстеження дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом**» детально розглянуто клініко-анамнестичні особливості дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом, вивчений стан забезпеченості вітаміном D та показники фосфорно-кальцієвого обміну у даного контингенту хворих.

Встановлено, що одним із значущих чинників виникнення повторних епізодів ГОЛ може бути дефіцит/недостатність вітаміну D, який визначається у 46,1 % обстежених. У дітей з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл визначаються статистично нижчі рівні іонізованого кальцію, фосфору, що також достовірно частіше супроводжувало більш тяжкий перебіг гострого обструктивного ларингіту та тенденцію до розвитку рекурентних епізодів захворювання. Встановлено, що частота більш тяжкого перебігу гострого обструктивного ларингіту та повторних епізодів захворювання у дітей з обтяженим особистим алергоанамнезом зростає вдвічі у даній групі пацієнтів.

У розділі 4 «**Чинники, що сприяють розвитку дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом**» дисертанткою наведено дані щодо факторів, що сприяють розвитку дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом, на основі яких були зроблені

висновки, що на рівень забезпеченості вітаміном D обстежених дітей статистично значимо впливає характер вигодовування та проведення саплементації, наявність окремих проявів дисфункції ПКТ та поліморфізмів гена VDBP. Встановлено, що найвищі рівні 25(OH)D у сироватці крові зафіксовані у дітей із генотипами AA rs 4588 та TT rs 7041 гена VDBP, які демонструють високу абсорбцію при прийомі саплементів вітаміну D у дозі 500 МО та надмірні концентрації 25(OH)D при тривалому прийомі саплементів у більш високій дозі.

У розділі 5 «Вплив різних методів саплементації на стан забезпеченості вітаміном D та попередження рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку» авторка детально провела та проаналізувала оцінку ефективності використання різних методів саплементації на стан забезпеченості вітаміном D та попередження рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку. Встановлено, що застосування 400 МО холекальциферолу у комбінації з пробіотичним штамом *L. reuteri* DSM 17938 дозволило досягти оптимальних рівнів 25(OH)D у сироватці крові, що свідчило на користь покращення абсорбції вітаміну D при використанні даного поєднання. Встановлено, що у дітей, у яких під час проведення саплементації було досягнуто рівень 25(OH)D у сироватці крові > 30 нг/мл, знижувалися шанси на виникнення повторних епізодів і на більш тяжкий перебіг гострого обструктивного ларингіту у разі його виникнення у майбутньому.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка викладає найбільш значущі, на її думку, результати, порівнює їх з відомими на цей час науковими досягненнями та обговорює можливі шляхи попередження розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку.

Висновки роботи ґрунтуються на отриманих результатах, логічно випливають із змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну та відповідають поставленим меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, апробовані та впроваджені не лише у лікувальну роботу цілої низки лікувально-профілактичних закладів України, а й в учбовий процес вищих медичних навчальних закладів.

**Відповідність автореферату змісту дисертації.** Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, в достатньому обсязі відтворює матеріали і результати роботи, відповідає останнім вимогам МОН України.

Загалом дисертаційна робота заслуговує, безумовно, позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно і критично.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертаційної роботи та автореферату немає, але разом із загальною позитивною оцінкою, необхідно вказати на окремі недоліки, які не впливають на якість наукового дослідження: зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки, деякі повтори опису матеріалів дослідження.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Спираючись на отримані Вами дані та дані наукової літератури, при призначенні дітям раннього віку з гострим обструктивним ларингітом саплементації вітаміном D, яким препаратом краще надавати перевагу? Які дослідження слід провести перед призначенням препарату? Коли призначати заходи корекції – вже після першого ГОЛ або дітям, що мають фактори ризику?

2. На сьогодні повторні епізоди гострого обструктивного ларингіту спостерігаються у дітей не тільки раннього віку, інколи й у дітей віком 5-8 років. Чи слід призначати саплементацію вітаміном D пацієнтам цієї вікової категорії?

3. Ваше ставлення до застосування у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом з метою профілактики повторних епізодів інших препаратів, окрім вітаміну D, наприклад антагоністів лейкотрієнових рецепторів? Можливість застосування цих препаратів одночасно?

### Висновок

Дисертаційна робота аспіранта Романько М. Р. «Вплив забезпеченості організму вітаміном D на перебіг і ефективність профілактики гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку» є завершеною науково-дослідною роботою, у якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії – підвищення ефективності профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту.

За своєю новизною, теоретичним і практичним значенням робота цілком відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів України № 656 від 19 серпня 2015 року, № 1159 від 30 грудня 2015 року, № 567 від 27 липня 2016 року, № 943 від 20 листопада 2019 року, № 607 від 15 липня 2020 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – «Педіатрія».

Офіційний опонент  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник  
завідувач відділенням дитячої пульмонології та алергології  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії  
і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського  
НАМН України»



Речкіна О. О.

Вх 10.09.21р.