

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Романько Марії Романівни** «Вплив забезпеченості організму вітаміном О на перебіг і ефективність профілактики гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМИ України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Романько М. Р. присвячена підвищенню ефективності профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту шляхом оптимізації використання саплементів холекальциферолу на підставі вивчення впливу забезпеченості організму вітаміном D на перебіг даного захворювання у дітей раннього віку.

Гострий обструктивний ларингіт є актуальною проблемою педіатрії, оскільки може призводити до швидкого розвитку тяжких ускладнень. У частини дітей можуть виникати повторні епізоди даного захворювання.

Тяжкість перебігу гострого обструктивного ларингіту та частота виникнення рекурентних епізодів залежать від стану загального та місцевого імунітету дитини, наявності обтяженого алергологічного анамнезу. У свою чергу, на активність протиінфекційного захисту та алергологічний статус впливає стан забезпеченості організму дитини вітаміном D, оскільки даний мікронутрієнт, окрім регуляції обміну кальцію і фосфору, має велику кількість екстраскелетних ефектів, зокрема з його впливом на адекватного функціонування системи вродженого та адаптивного імунітету у дітей. Доведено, що роль участь вітаміну D в імунних процесах пов'язана із регуляцією функції Т-лімфоцитів, тимусу, модуляцією продукції про- та протизапальних цитокінів, індукцією синтезу протимікробних пептидів, знижує продукцію IgE.

Поряд з цим, бракує відомостей щодо частоти і виразності дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку із гострим обструктивним ларингітом, відсутні дані щодо ефективності використання саплементації VitD для запобігання розвитку нових епізодів гострого обструктивного ларингіту.

Саме цим питанням присвячена дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук Романько М. Р.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є окремою НДР кафедри педіатрії №2 НУ03 України імені П. Л. Шупика «Особливості перебігу та профілактика рецидивів гострого стенозуючого ларинготрахеїту у дітей раннього віку з недостатністю вітаміну D». Державний реєстраційний номер НДР 0115U005732.

Ступінь обґрунтованості наукових положень дисертації

Положення, викладені в дисертаційній роботі Романько М. Р. ґрунтуються на результатах аналізу даних анамнезу та комплексного обстеження 128 дітей віком 4-36 місяців, що були госпіталізовані до інфекційного відділення для лікування ГРВІ та їх ускладнень КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1» із діагнозом «гострий обструктивний ларингіт».

Поряд із обов'язковими методами обстеження дітей з гострим обструктивним ларингітом, проведено анкетування батьків за спеціально розробленим опитувальником, визначення рівнів 25 (ОН) D, кальцію загального, та іонізованого, фосфору, лужної фосфатази, рівня загального IgE.

У ході дослідження ефективності профілактичних заходів було сформовано дві групи спостереження: основна група (n=24), діти якої протягом періоду спостереження щодня отримували 5 крапель комбінації 400 МО холекальциферолу і *Lactobacillus reuteri DSM 17938*; група порівняння (n=21),

пацієнти якої отримували 1 краплю (500 МО) олійного розчину холекальциферолу для перорального застосування.

З метою оцінки ефективності через 12 тижнів після первинного обстеження і призначення холекальциферолу у дозі 400 або 500 МО проведено обстеження дітей обох груп. В подальшому під час контрольних візитів/по телефону у карту динамічного спостереження за дитиною вносились дані стосовно кількості епізодів ГРІ, факту виникнення рекурентних епізодів ГОЛ (якщо такі були) та їх ступеню тяжкості.

Отже, дисертантом було обґрунтовано формування груп обстежених; дизайн дослідження відповідає меті та завданням; дисертант застосувала адекватні методи дослідження. Зазначене дозволяє вважати отримані результати достовірними, а висновки обґрунтованими.

Основні положення дисертаційного дослідження викладені у 11 наукових працях: 5 статей у фахових виданнях (з них 1 - у міжнародному виданні); у матеріалах тез і конференцій - 5; інформаційний лист - 1 (№ 187 від 2020 р.).

Теоретичне і практичне значення результатів дисертаційної роботи

Дисертантом показано 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 UOBP 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 СА гб 7041 та ОТ гб 4588 рекомендовано підвищити дозу холекальциферолу, а при наявності генотипів АА гб 7041 та ТТ гб 4588 гена UOBP - знизити дозу саплементів.

Продемонстровано ефективність та безпечність використання комбінації 108КУО 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 КНГІ «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1»; у педіатричному відділенні дітей раннього віку КНІІ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради; у консультативній поліклініці КНГІ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради; у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Дніпропетровського державного медичного університету.

Отримані дані дисертаційного дослідження можуть бути використані у роботі лікарів лікувально-профілактичних установ, а також при викладанні педіатрії у медичних навчальних закладах.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності

Дисертація Романько М. Р. викладена українською мовою на 180 сторінках. Рукопис складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 20 рисунками та 22 таблицями. Список використаних джерел містить 176 літературних джерел (23 сторінки).

У «ВСТУПІ» дисертантом обґрунтовано актуальність проведеного дослідження; визначено мету та 6 завдань дослідження, об'єкт та предмет

дослідження; описано методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів; вказано особистий внесок здобувана та відомості щодо апробації результатів дисертаційної роботи.

У **РОЗДІЛІ 1** «Вплив недостатності вітаміну D на перебіг гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку» дисертант детально описала можливі причини виникнення повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей; роль вітаміну D у протиінфекційному імунитеті та в генезі алергічних захворювань; шляхи досягнення оптимального вітамін D -статусу у дітей; фактори, які можуть впливати на абсорбцію вітаміну D у дітей раннього віку. «Розділ 1» містить 6 підрозділів, що написані після детального опрацювання 176 сучасних літературних джерел.

У **РОЗДІЛІ 2** «Методи та матеріали» описано дизайн та методи дослідження. Використані методи обстеження дітей (клінічні, імуноферментні, біохімічні), відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Отримані результати оброблено статистично, що дозволило автору отримати достовірні висновки.

У **РОЗДІЛІ 3** «Результати клініко-параклінічного обстеження дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом» дисертантом продемонстровано результати аналізу даних, на основі яких встановлено, що у дітей з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові <20 нг/мл визначалися 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 зростала вдвічі.

У **РОЗДІЛІ 4** «Чинники, що сприяють розвитку дефіциту вітаміну D у дітей раннього віку з гострим обструктивним ларингітом» автором приведено дані щодо чинників, що можуть сприяти 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 впливали характер вигодовування та проведення саплементації, наявність окремих проявів дисфункції ШКТ та поліморфізмів гена VDBP. Встановлено, що найвищі рівні 25(OH)D у сироватці крові були зафіксовані у дітей із генотипами AA rs 4588 та TT rs 7041 гена VDBP, які демонстрували 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.

РОЗДІЛ 5 «Вплив різних методів саплементації на стан забезпеченості вітаміном D та попередження рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку» присвячений вивченню впливу різних методів саплементації на стан забезпеченості вітаміном D та попередження рекурентних епізодів гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку. Виявлено, 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 6** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач описує найбільш значущі 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 та практичні рекомендації

Обґрунтовані, логічні, розкривають основний зміст роботи, вказують на основні моменти проведеного дослідження.

Запитання та зауваження, які виникли при рецензуванні дисертації

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли окремі зауваження щодо оформлення дисертації, які не мають принципового значення та декілька дискусійних запитань:

1. У дослідженні Ви вивчали зв'язок алельних варіантів гена VDBP зі статусом вітаміну D та вплив застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із холекальциферолом на стан забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку. Чи буде, на Вашу думку, ефективним застосування комбінації *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 із холекальциферолом у дітей із різними генотипами поліморфізмів rs 4588 та rs 7041 гена VDBP?

2. Частина дітей, які увійшли до Вашого дослідження, мали вихідний рівень 25(OH)D, який перевищував 100 нг/мл. Що це були за діти та якими особливостями анамнезу Ви могли б пояснити наявність у них надмірних концентрацій даного метаболіту в сироватці крові?

3. У своєму дослідженні Ви визначали тільки рівень 25-гідроксихолекальциферолу. Чому обрали саме цей метаболіт? Можливо, доцільно було б визначати 1,25(OH)₂D, який і відповідає за екстракскелетні ефекти вітаміну D?

Заключення

Дисертаційна робота здобувача Романько Марії Романівни на тему: «Вплив забезпеченості організму вітаміном D на перебіг і ефективність профілактики гострого обструктивного ларингіту у дітей раннього віку» – закінчене наукове дослідження, у якому представлено нове рішення актуального завдання педіатрії – підвищення ефективності профілактики розвитку повторних епізодів гострого обструктивного ларингіту. За своєю новизною, теоретичним і практичним значенням дисертаційна 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, №

§07 від 15 липня 2020 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – «Педіатрія».

д. мед. н. професор
завідувач відділенням проблем харчування
та соматичних захворювань
дітей раннього віку
ДУ «ІПАГ ім. академіка О. М. Лук'янової
НАМН України»

 Шадрін О.Г.

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

10.1х21



 Березенко В.С.