

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського державного медичного університету **Ільченко Світлани Іванівни** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України **Гребенюк Лариси Василівни** за темою: «Удосконалення профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.025 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 02.07.2021р. № 765 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є актуальною проблемою в сучасній педіатричній практиці, тому що крім локальних проблем існує багато екстраєзофагеальних проявів, що мають різноманітні клінічні маски. ГЕРХ – мультифакторне захворювання, тому його діагностика, лікування і профілактика потребують участі мультидисциплінарної команди фахівців. Дані щодо поширеності назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку в Україні недостатні та суперечливі, в першу чергу це пов'язано з відсутністю високо вірогідних діагностичних маркерів у дітей раннього віку, необхідністю проводити інвазивні дослідження. Питання екстраєзофагеальних проявів ГЕРХ на сьогодні остаточно не вирішене і широко обговорюється лікарями різних спеціальностей, в тому числі оториноларингологами. Гастроєзофагеальний рефлюкс вважається фактором ризику захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, включаючи астму, хронічний кашель, синусит, ларингіт, серозний отит. У дітей поширеність ГЕРХ, як причина хронічного кашлю становить від 4% до 15%. ГЕРХ може

бути причиною рецидивних візінгів у дошкільнят, аспіраційних станів.

Значна увага приділяється вирішенню питання щодо ймовірних механізмів, які викликають екстраезофагеальні прояви ГЕРХ. Чисельні дослідження вказують на роль вітаміну D в формуванні захворювань респіраторного тракту у дітей через його імуномодулюючі властивості та безпосередній вплив на синтез антимікробних пептидів. У зв'язку з цим дуже важливо розуміти визначення дефіциту і недостатності вітаміну D, а також коли і як лікувати ці стани.

Чутливість дихальних шляхів до інфекції широко вивчається. Тим не менш, взаємозв'язок між рівнем антимікробних пептидів та протиінфекційним захистом слизових оболонок все ще недостатньо зрозуміла. Деякі дослідження припускають можливість використання молекул антимікробних пептидів в якості маркерів для визначення природної сприйнятливості людини до інфекційних захворювань. Отже, розвиток хронічного запалення лімфоглоткового кільця може бути пов'язаний з однієї сторони зі зниженим рівнем вітаміну D, як модулятора імунних реакцій, так і впливом рефлюкату при ГЕРХ на мікробіоценоз слизових оболонок. Це вказує на необхідність подальшого дослідження методів діагностики та лікування назофарингеальних проявів ГЕРХ у дітей дошкільного віку.

З урахуванням викладеного вище, проведене наукове дослідження Гребенюк Ларисою Василівною за темою «Удосконалення профілактики та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з назофарингеальними проявами у дітей дошкільного віку» має актуальність, доцільність, теоретичне та практичне значення.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри дитячих хвороб ЗДМУ МОЗ України: «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста» (№ державної реєстрації

0114U001397), «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0120U101143).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації.** Наукові положення дисертаційної роботи, її рекомендації базуються на результатах досліджень, отриманих на сучасному науково-методичному рівні, програма досліджень відповідає меті і вирішенню завдань. Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки базуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу. Для вирішення поставлених задач та досягнення мети було обстежено 88 дітей, розподіл по підгрупах проводився за клініко-інструментальними ознаками.

Метою роботи стало удосконалити профілактику та лікування назофарингеальних проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку, шляхом включення в комплекс терапевтичних заходів вітаміну D.

Відповідно до мети та поставлених завдань автором обрано комплекс сучасних, інформативних методів дослідження, зокрема клінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; бактеріологічні – для вивчення контамінації слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, які включали посіви виділень носоглотки (мазки з зів та носа) на поживні середовища; імуноферментні – для визначення рівнів 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, вітамін D зв'язуючого білка та антимікробних пептидів (кателіцидинів LL-37, дефензинів HNP1-3); інструментальні – внутрішньостравохідний рН-моніторинг для виявлення частоти, тривалості та характеристик рефлюксів. Робота містить 28 таблиць та 13 рисунків, що також є підтвердженням обґрунтованості та достовірності основних положень, висновків дисертаційної роботи. Список літератури містить перелік 192 джерел, з яких 36 кирилицею та 156 латиницею.

На підставі проведеного детального аналізу отриманих даних дисертантом визначені наукові положення, сформульовані висновки та практичні рекомендації, що є цілком науково обґрунтованими та відповідають досягненню поставленої мети, вирішенню завдань дослідження.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** Автором було вперше проведено дослідження рівнів ендогенних антимікробних пептидів у дітей дошкільного віку, що мали назофарингеальні прояви ГЕРХ, враховуючи забезпеченість вітаміном D.

Також доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та вмістом антимікробних пептидів у сироватці крові дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ, з урахуванням мікробної контамінації носоглотки на тлі патологічного рефлюксу.

Показано клінічну ефективність включення до базової терапії та профілактики ГЕРХ з назофарингеальними проявами вітаміну D3 (катамнестичні спостереження).

**Практичне значення результатів дослідження.** Дисертаційна робота розширює існуючі дані про назофарингеальні прояви ГЕРХ у дітей дошкільного віку, а також надає рекомендації для практичного використання. Доведено доцільність додаткового призначення вітаміну D до базового лікування дітей з ГЕРХ та назофарингеальними проявами.

Результати дослідження було впроваджено в практичну діяльність ряду відділень КНП «Міська дитяча лікарня №5» м. Запоріжжя, КНКП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Івано – Франківськ, КН «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня Полтавської обласної ради» м. Полтава, додано відповідні акти впровадження.

Проведено впровадження у навчальний процес наступних кафедр: дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету, педіатрії Івано – Франківського національного медичного університету, пропедевтики



педіатрії №2 Харківського медичного університету, педіатрії №2 Української медичної стоматологічної академії.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Положення дисертаційної роботи Гребенюк Лариси Василівни опубліковано в 14 друкованих працях, з яких 5 статей, з них 2 в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science та 9 тез, 2 роботи без співавторів. Автор не використовувала у своїй роботі ідеї та розробки співавторів публікацій.

#### **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею та відповідає спеціальності 228 «Педіатрія». Наявне дотримання академічної доброчесності.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертація робота Гребенюк Лариси Василівни «Удосконалення профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей дошкільного віку» написана українською мовою, побудована за класичними принципами та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 192 джерела (з них 36 кирилицею, 156 латиницею) і займає 22 сторінки, додатків (А, Б, В). Дисертація викладена на 166 сторінках машинопису, ілюстрована 28 таблицями та 13 рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, темами, сформульовано мету та завдання дослідження, описані методи дослідження, представлено наукову новизну та практичне значення роботи, а також відображено особистий внесок дисертантки, публікації та інформацію щодо проведення апробації дисертаційної роботи. Вступна частина написана повноцінно і включає усі складові, передбачені вимогами

до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У вступі дисертант розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність досліджень. Мету сформульовано чітко і конкретно, завдання дослідження викладені послідовно.

У розділі 1 «Огляд літератури», який має 4 підрозділи, викладені та проаналізовані наукові дані щодо епідеміології, клінічних особливостей, сучасних підходів до діагностики та лікування назофарингеальних проявів ГЕРХ у дітей. Автором опрацьована достатня кількість літературних джерел по тематиці роботи, представлені сучасні погляди на проблему. Автором виділені ті аспекти та проблемні питання, які потребують вивчення та уточнення у пацієнтів з назофарингеальними проявами ГЕРХ.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження». У цьому розділі дисертанткою наведено об'єм обстеження та загальноклінічні методи дослідження, бактеріологічне дослідження, імуноферментний аналіз, внутрішньостравохідний рН-моніторинг, обґрунтування призначення вітаміну D<sub>3</sub> в складі комплексної терапії ГЕРХ з назофарингеальними проявами, методи статистичної обробки результатів дослідження та клінічна характеристика груп дослідження. Розділ ілюстровано 4 рисунками та містить 13 таблиць.

Розділ 3 «Забезпеченість вітаміном D та особливості місцевого імунітету у дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби». Він містить 2 підрозділи в яких дисертант аналізує рівні метаболітів вітаміну D та рівні антимікробних пептидів у дітей в сироватці крові. Визначено, що для всіх дітей з назофарингеальними проявами ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D, а у більшості дітей з ГЕРХ без хронічної ЛОР патології реєстрували його недостатній рівень. Це співпадає з даними літератури, згідно яких в світі відмічається пандемія гіповітамінозу D, а дефіцит вітаміну D в свою чергу може сприяти розвитку інфекцій дихальної системи. Також визначено, що для дітей з ГЕРХ з назофарингеальними проявами притаманні низькі рівні

антимікробних пептидів, що можна пояснити не тільки впливом прямої дії рефлюксату на слизову оболонку носоглотки внаслідок патологічного ГЕР, але й може бути пов'язано зі зниженим рівнем вітаміну D, як модулятора імунних реакцій. Розділ ілюстровано 9 рисунками та містить 6 таблиць.

Розділ 4 «Вплив дефіциту вітаміну D на стан контамінації носоглотки та обґрунтування призначення вітаміну D в лікування дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби». Цей розділ містить 2 підрозділи. В них автор аналізує вплив дефіциту вітаміну D на стан контамінації носоглотки та обґрунтування призначення вітаміну D в лікування дітей з назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Приводяться результати катamnестичного спостереження за дітьми з ГЕРХ, які отримували вітамін D.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження». В ньому наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури. Здобувач продемонструвала навички критичного мислення, співставлення власних результатів із даними інших дослідників. Обґрунтована доцільність призначення вітаміну D<sub>3</sub> в складі комплексної терапії ГЕРХ з назофарингеальними проявами.

Висновки (їх 5) є добре сформульованими та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням роботи. Практичні рекомендації (їх 4) щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал. Список літератури (192 джерела) відповідає вимогам ДАК, він містить достатню кількість актуальних та сучасних праць вітчизняних та закордонних авторів.

**Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.** Дисертаційна робота Гребенюк Лариси Василівни є завершеною науковою роботою зі сформульованою метою та завданнями. Використані правильні методологічні і методичні інструменти, збережена послідовність наукового пошуку, проведеним аналізом даних.

Сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково обґрунтованими.

У процесі вивчення роботи суттєвих недоліків не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні та технічні зауваження, які не є принциповими. Бажано доповнити роботу, враховуючи її практичну цінність, виданням інформаційного листа для ефективного використання результатів роботи в практичній педіатрії.

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Які фактори, на Вашу думку, все ж таки є найбільш впливовими в реалізації хронічного запалення лімфоглоткового кільця у дітей дошкільного віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою?

2. Прокоментуйте показання до проведення інвазивних інструментальних досліджень щодо діагностики ГЕРХ у дітей дошкільного віку з респіраторними симптомами, зокрема з хронічним кашлем та рецидивними візингами? Ваша думка щодо доцільності використання альтернативних методів діагностики ГЕРХ у дітей?

3. Чи впливає вітамін Д, за результатами Ваших досліджень, на кінетичну функцію шлунково-кишкового тракту у дітей с ГЕРХ?

**Висновок.** Розглянувши дисертаційну роботу Гребенюк Лариси Василівни на тему: «Удосконалення профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей» на здобуття ступеню доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», вважаю, що робота є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів обстеження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам, в роботі



відсутні порушення академічної доброчесності. Дисертація Гребенюк Лариси Василівни на тему: «Удосконалення профілактики та лікування назофарингеальних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей» повністю відповідає вимогам передбаченим п.п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії. Зазначені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи.

**Офіційний опонент:**

завідувачка кафедри пропедевтики дитячих хвороб ДДМУ,

доктор медичних наук, професор

