

ВІДГУК

офіційного опонента член-кореспондента НАМН України,
доктора медичних наук, професора Аряєва Миколи Леонідовича
на дисертацію Роговик Наталії Володимирівни на тему
«Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів
та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз»,
яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертаційної роботи. Муковісцидоз (МВ) – найбільш поширене серед народів європеоїдної раси моногенне аутосомно-рецесивне захворювання обміну речовин, яке характеризується прогресивним перебігом, порушенням життєво важливих функцій організму, раннім формуванням ускладнень, ранньою інвалідизацією дітей та високим рівнем смертності. В Україні, за даними неонатального скринінгу, частота МВ становить приблизно 1:8400. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні цього захворювання, МВ залишається важливою медико-соціальною проблемою через велику вартість лікування та відсутність радикальних і надійних методів терапії. Покращення якості та подовження тривалості життя хворого на МВ суттєво залежить від його нутритивного статусу, який порушується внаслідок екзокринної недостатності підшлункової залози і печінки, уповільнення метаболізму есенціальних жовчних кислот та інтестинальних процесів. В літературі існують повідомлення про недостатність жиророзчинних вітамінів (А, Д, Е, К), деяких макро- та мікроелементів у хворих на МВ дітей навіть на фоні постійного вживання лікарських засобів, полівітамінів. Відомо, що вітаміни А і Е, цинк і селен входять до складу антиоксидантної системи організму, активують роботу імунної системи, мають виражений вплив на запальні процеси. З цих позицій актуальним є вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів у хворих на МВ та створення обґрунтованої методології їхнього застосування.

Беручи до уваги вище наведене, дисертаційну роботу Роговик Н.В., метою якої було удосконалити комплекс діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на МВ, на підставі вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів та корекції їх порушень, вважаю актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках двох комплексних науково-дослідних робіт. Вона є фрагментом НДР кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив перинатальної патології та імунopatологічних станів і методів їх корекції на стан здоров'я і якість життя дітей з різних груп ризику» (№ державної реєстрації 0110U002156) та фрагментом комплексної теми, що виконувалася в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», «Розробка ефективного молекулярно-генетичного підходу до діагностики і прогнозування поширеної спадкової і мультифакторної патології» (№ державної реєстрації 0111U002657).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації. Вірогідність основних наукових положень висновків ґрунтується на результатах достатнього за об'ємом клінічного матеріалу (обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х міс до 17 років 9 міс. та 25 дітей контрольної групи відповідного віку). Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки логічне обґрунтовані, об'єктивні, достовірні.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані нові дані щодо динаміки вмісту вітамінів А, Е, К, мікроелементів цинку і селену у сироватці крові дітей з МВ. Встановлено, що у 32 % пацієнтів були зниженими рівні вітамінів А і Е, у 53 % пацієнтів – вітаміну К, у всіх хворих були зниженими системні концентрації селену. Водночас, рівень цинку перевищував норму у 72 % пацієнтів.

Вперше виявлено вірогідні асоціації між порушенням функціонального стану легень та наявністю таких ознак МВ, як білково-енергетична недостатність, легенева гіпертензія, хронічне носійство *Pseudomonas aeruginosa*,

фіброз печінки, портальна гіпертензія та порушення толерантності до глюкози. Вперше встановлено вірогідну асоціацію між вмістом селену у сироватці крові та динамікою спірометричних показників у дітей, хворих на МВ.

Вперше виявлено особливості формування комплаєнсу хворими на МВ дітьми та їхніми батьками. Показано, що ступінь виконання лікарських призначень залежить від місця проживання (село або місто) і тривалості спостереження за хворою дитиною у лікувальному закладі.

Доведено ефективність розроблених схем корекції порушень вмісту вітамінів А і Е в організмі дітей з МВ. Встановлено, що на системні рівні та динаміку концентрації вітамінів А й Е у сироватці крові впливають маса тіла, індекс маси тіла, стать, важкість стану, лабораторні показники (кількість тромбоцитів, ШОЕ, концентрації альбумінів, холестерину, активність ГГТП, ЛФ й АСТ у сироватці крові та вміст хлоридів у поті), порушення толерантності до глюкози та ступінь легеневої гіпертензії.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих даних розроблено схеми корекції дефіциту вітамінів А і Е у дітей, хворих на МВ з обґрунтуванням доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від рівня вітамінів у сироватці крові. Обґрунтовано потребу щорічно визначати концентрації вітаміну К, цинку і селену у сироватці крові дітей з МВ.

Показано важливість використання персоніфікованого підходу до моніторингу системних концентрацій вітамінів та мікроелементів у дітей з МВ з урахуванням ступеню виконання лікарських призначень (рівня комплаєнсу) пацієнтами й їхніми батьками. Розроблено та впроваджено опитувальник (інтерв'ювання), використання якого дозволяє встановити ступінь виконання лікарських призначень (рівень комплаєнсу) батьків хворої дитини щодо різноманітних аспектів профілактики й лікування МВ.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу соматичних відділень лікарень і поліклінік таких медичних закладів: КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (ЗУСДМЦ, м. Львів); Львівська

обласна клінічна лікарня; Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання; Стрийська міська дитяча лікарня; Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр. Наукові розробки за результатами дисертації включені у навчальний процес кафедр педіатрії і неонатології ФПДО та клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. В публікаціях автора висвітлені всі розділи дисертаційної роботи. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 2 статті в журналах, що цитуються у базі даних Scopus; 6 – у вітчизняних наукових фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт; 7 робіт – у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій. За підсумками роботи отримано 1 свідоцтво про авторське право на твір, опубліковані методичні рекомендації.

Оцінка змісту роботи та її завершеності. Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту (із них основного тексту 186 сторінок). Вона включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та перелік посилань (61 – кирилицею та 149 – латиницею) та 4 додатка. Робота ілюстрована 53 таблицями і 46 рисунками.

При аналізі дисертаційної роботи встановлено наступне.

Анотація за змістом і об'ємом цілком відповідає сучасним вимогам до оформлення дисертації. Викладено мету, новизну, практичне значення роботи та перелік опублікованих за темою дисертації наукових праць автора.

У **вступі** автором чітко викладено актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описана новизна отриманих результатів дослідження та їх науково-практичне значення. Всі підрозділи вступу викладені згідно сучасних вимог.

В **першому розділі** дисертант проаналізував сучасні дані щодо ролі нутритивного статусу в розвитку та перебігу МВ у дітей з використанням

вітчизняних та іноземних джерел переважно останніх років. Відображено сучасний погляд на місце порушень обміну жиророзчинних вітамінів А, Е, К та деяких мікроелементів у хворих на МВ. Вдало викладено існуючі позиції щодо впливу недостатності вітамінів А, Е та мікроелементів цинку і селену на стан імунітету, протизапальну та протиінфекційну відповідь організму. Автором показано клінічне значення виявлення відповідних дефіцитів та проведення індивідуалізованої корекції. Акцентована необхідність застосування високих доз вітамінів та довгострокових курсів замісної терапії. В даному розділі автор продемонстрував глибокі знання та розуміння проблеми патогенетичної ролі нутритивного статусу хворого на МВ в розвитку і перебігу захворювання у дітей з точки зору клініциста, показав невирішені питання, які потребують вивчення.

У *другому розділі* дисертант наводить загальну характеристику обстежених хворих та методи дослідження, які застосовані в роботі. Чітко вказані критерії включення та критерії виключення в дослідженні. Обґрунтовано представлено поділ обстежених хворих дітей на групи. Автором застосовано сучасний комплекс обстеження, який включав загально-клінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні методи дослідження. Використані методи адекватні меті та завданням дисертаційної роботи. Важливе місце в розділі відведено молекулярно-генетичним дослідженням, дослідженням активності жиророзчинних вітамінів А, Е, К та мікроелементів цинку і селену. Комплаєнс до терапії оцінювався методом інтерв'ювання з використанням розробленої автором анкети. Статистична обробка результатів проводилася з застосуванням сучасного програмного забезпечення.

Розділ третій присвячений клініко-генетичній характеристиці хворих на МВ дітей. Автором представлений ретельний аналіз стану здоров'я дітей, проаналізований віковий та гендерний розподіл хворих, показані найбільш впливові фактори ризику тяжкості перебігу МВ. Проводилася оцінка стану хворих на МВ дітей за шкалою Швахмана-Кульчицького, оцінка тяжкості ураження респіраторного тракту за шкалою Брасфілд, ШКТ, гепатото-біліарної

системи. Визначено, що інформативним діагностичним критерієм стану нутритивного статусу є індекс маси тіла, оцінений за сигмальними номограмами ВООЗ відповідного віку та полу. Встановлено відсутність зв'язку між мутаціями гену трансмембранного регуляторного білка МВ та фізичним розвитком і станом респіраторного тракту у досліджуваних пацієнтів. Отримані автором результати переконливо свідчать, що тяжкість ураження бронхо-легеневої системи, шлунково-кишкового тракту, гепато-біліарної системи та порушення нутритивного статусу зростають з віком хворого на МВ, що відображує прогресуючий характер перебігу хвороби.

У *четвертому розділі* автор наводить аналіз рівнів і динаміки вітамінів А й Е у дітей, хворих на МВ. Проведений пошук асоціацій між фізичним розвитком, рівнем активності ФЕ-1, віком, статтю, генотипом, хлоридами поту і клінічними ознаками хворих та рівнями вітамінів А і Е не встановив ніяких залежностей. Найнижчі показники вітаміну А були виявлені у хворих з фіброзом та цирозом печінки, вторинною кардіоміопатією. Встановлено статистично достовірний взаємозв'язок між рівнями вітамінів А і Е у сироватці крові дітей з МВ. Важливим і цінним здобутком автора є виявлення предикторів рівня вітаміну А у хворих на МВ, зокрема ІМТ, активність ГГТП та ЛФ. Запропоновані предиктори рівнів вітамінів дадуть змогу прогнозувати їхні рівні в організмі та індивідуалізувати програми лікування при консультуванні дитини з МВ.

У *п'ятому розділі* дисертант наводить результати аналізу рівнів та динаміки вітаміну К і мікроелементів цинку та селену у дітей, хворих на МВ. Недостатність вітаміну К діагностовано у 52,5 % дітей з МВ, дефіцит селену зафіксовано у 100 % хворих. Сироватковий вміст цинку перевищував вікові норми у 72 % дітей з МВ. Нові дані отримані автором і щодо асоціацій між вивченими показниками: дефіцит вітаміну К корелював з віком пацієнта, показником ОФВ₁, захворюваністю ЛОР-органів і важкістю перебігу хвороби, його динаміка корелювала із статтю особи; вищий вміст селену був пов'язаний з легшим перебігом захворювання та відсутністю карієсу, нижчі показники селену корелювали з наявністю ХЛС; нижчі рівні цинку асоціювалися із

бактерійною колонізацією *Staphylococcus aureus* у дихальних шляхах дітей, хворих на МВ.

Розділ шостий відображує результати модифікації терапії хворих на МВ дітей на основі урахування рівнів вітамінів А і Е. Автором особисто розроблено схему корекції недостатності вітамінів А і Е у сироватці крові з урахуванням дозування зареєстрованих на території України лікарських засобів. Побудовані генералізовані лінійні регресійні моделі дозволяють прогнозувати динаміку рівнів вітамінів у сироватці крові. Доведено, що основною причиною невдалої суплементції вітаміном А є низький комплаєнс батьків хворих дітей, а вітаміном Е – порушення толерантності до глюкози та різного ступеня ураження печінки.

Розділ сьомий присвячений особливостям комплаєнсу в системі лікар – батьки – пацієнт у лікуванні хворих на МВ дітей. Автором особисто розроблений опитувальник, який дозволяє оцінити прихильність терапії з боку батьків пацієнтів. Опитувальник дозволив виділити основні запитання для батьків хворої дитини щодо різних компонентів терапії з приводу швидкої оцінки комплаєнсу, що в перспективі дозволить лікареві здійснювати ефективніший медичний супровід пацієнта. Вперше встановлено, що у третини батьків хворих на МВ спостерігається знижений комплаєнс. Отримані дані вказують на необхідність роз'яснення медичним персоналом потреб виконання рекомендацій лікаря.

У аналізі та обговоренні результатів дослідження проведено підсумок отриманих результатів, автор цілком аргументовано аналізує отримані дані в порівнянні з даними інших досліджень, показує їх наукове, практичне і медико-соціальне значення. Автором добре відображені клінічне значення і діагностична цінність визначення рівнів вітамінів А, Е, К та селену у хворих на МВ дітей. Автор акцентує увагу на необхідності індивідуалізованої корекції дефіцитів вітамінів та мікроелементів при МВ.

Висновки дисертаційної роботи логічне впливають зі змісту роботи і узагальнюють новизну, теоретичне і практичне значення проведеного дослідження.

У *практичних рекомендаціях* представлена розроблена автором комплексна програма діагностики та корекції рівнів вітамінів А і Е у хворих на МВ дітей для визначення доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від отриманих результатів. Рекомендоване повторне дослідження рівня вітамінів А, Е у сироватці крові після завершення курсу вітамінотерапії з метою обґрунтування подальшої терапевтичної тактики. Показана методологія визначення потрібної дози вітамінів А і Е залежно від віку хворого. Пропонується розроблена автором «Анкета для швидкого визначення рівня комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на МВ», що дозволить оцінити прихильність до терапії та провести відповідні роз'яснювальні дії.

Список використаних літературних джерел оформлений у відповідності до сучасних вимог, містить літературні джерела переважно останніх років.

Автореферат за змістом повністю відповідає дисертації, зауважень до змісту та оформлення автореферату немає.

Аналіз дисертаційної роботи і автореферату Роговик Н.В. показав, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи немає. Окремі стилістичні та технічні помилки не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертації і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В плані дискусії вважаю за потрібне висловити побажання, яке виникло в процесі рецензування дисертаційної роботи Роговик Н.В. На мою думку, у подальшому доцільним було би обстежити хворих на МВ дітей на наявність дефіциту жиророзчинного вітаміну Д, який є дуже важливим для потужного функціонування імунної системи, та за останніми даними відноситься до критеріїв діагностики нутритивного статусу.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли запитання, на які прошу надати відповідь.

1. Поясніть, будь-ласка, чому Ви не застосовували замісну терапію селеном у хворих на МВ дітей, якщо встановили дефіцит цього мікроелементу

у 100 % пацієнтів?

2. Чи були отримані дані щодо кореляції рівнів вітамінів А, Е, К та селену і генотипів трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Роговик Наталії Володимирівни на тему «Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею, яка вирішує важливе завдання сучасної педіатрії – удосконалення діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на муковісцидоз. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженим Постановою кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами та доповненнями, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів від 19.08.2015 р. № 656 та Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії №1

Одеського національного

медичного університету,

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор



М. Л. Аряєв

Вчений секретар ОНМедУ,

д.мед.н., професор



О.Л. Аппельханс