

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, завідувачки кафедри дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М. І. Пирогова, професора НЕЗГОДИ Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Невої Марії Василівни на тему: «Клініко-психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.106, що створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 195 від 15 грудня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 6 від 14 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Актуальності обраної теми дисертації

Однією із важливих проблем сучасної педіатрії є захворювання бронхо - легеневої системи. Ці захворювання є актуальною медико-соціальною проблемою, що пов'язано з їхньою високою частотою, складністю діагностики, ризиком формування хронічної респіраторної патології, яка призводить до інвалідизації.

Ця проблема викликає велике занепокоєння серед дитячого населення, адже в структурі захворюваності дітей віком від 0-17 років хвороби дихальної системи займають перше рангове місце і складають біля 66,7%. За перші десять років ХХІ століття кількість захворювань бронхолегеневої системи у дітей зросла майже в 3,6 рази, переважно за рахунок гострих та рецидивуючих запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів. Особливо актуальною патологією педіатрії є розвиток позаликарняної пневмонії. Її небезпека зумовлена високою дитячою смертністю та різноманітністю етіології. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекції нижніх дихальних шляхів (включно з 90 % пневмонією) викликають близько 20 % смертей серед дітей віком до п'яти років у всьому світі. Значно зростає рівень поширеності алергічної патології у зв'язку з чим ВООЗ визнала алергію хворобою ХХІ століття. Найбільш значимими алергічними захворюваннями є бронхіальна астма. Медико-соціальна значущість цієї проблеми вкрай висока, в тому числі в педіатрії. Так, за останні 25 років в Україні

спостерігається зростання на 69,3 % поширеності та на 22,9 % рівня захворюваності на бронхіальну астму.

Іншою розповсюдженою патологією дитячого віку є соматоформні респіраторні розлади або соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи.

Вони мають місце у дітей завдяки високій чутливості дитячого організму до впливу факторів зовнішнього середовища, збільшення умов до появи стресу у дітей підліткового віку з одночасним зниженням їх адаптаційних можливостей.

В літературі достатньо ґрунтовно представлені матеріали по особливостям клінічної симптоматики, лабораторній діагностиці, лікуванню дітей з органічними та функціональними захворюваннями дихальної системи у дітей. Разом з тим, попри міжнародні рекомендації з лікування даних хворих, захворюваність на ці інфекції залишаються високими, що спонукає науковців до пошуку додаткових факторів, які можуть впливати на перебіг даних нозологічних форм. Саме такими потенційно – важливими причинами можуть бути психологічні, метаболічні та генетичні предиктори. Саме вивченню цих питань присвячена робота Невої Марії Василівни. Тому тема дисертаційної роботи, яку вибрала дисертант актуальна, а наукове дослідження вчасне та необхідне.

2. Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана на високому науково – методичному рівні, забезпечена якісно проведеним патентно – інформаційним пошуком. Чітко визначена мета дослідження та завдання. Застосовані в дисертаційній роботі дослідження достатні для виконання поставлених задач. Дисертант у своїй науковій роботі дослідженні використовує клінічні, соціологічні, психологічні та лабораторні методи. Імунохроматографічний метод використовується для визначення рівня гамааміномасляної кислоти, імуноферментний аналіз для визначення рівнів серотоніну та вітаміну Д в сироватці крові, генетичний - для визначення алельного та нуклеотидного поліморфізмів гена-рецептора серотоніну - HTR2A C102T (rs6313) та статистичні методи. Разом з тим особливий блок займають спеціальні методи дослідження афекторних розладів у дітей. Слід зазначити, що спостерігається ретельне виконання статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованих програмах статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати достовірні результати стосовно конкретних показників в групах

дослідження. Основні положення дисертації та висновки, логічні, відповідають завданням дослідження та отриманим результатам. Вони зроблені після ретельного узагальнення та аналізу отриманих результатів.

Дослідження узгоджено з комісією з питань біоетики при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова та відповідає вимогам, нормам та основним положенням Гельсінської декларації щодо проведення біомедичних досліджень.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 3 статті в журналах, які включені у наукометричну базу SCOPUS (зарубіжні видання - 1), 2 статті, опубліковані в журналах, затверджених ДАК України, 6 тез, які надруковані в збірниках матеріалів зарубіжних міжнародних науково-практичних конференцій.

Фрагменти дисертації захищені науковими впровадженнями досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023. Також результати дослідження представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях різного рівня.

3. Новизна представлених теоретичних та практичних результатів виконаних здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Отримано нові дані щодо визначення частоти афективних станів у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальної системи. Так, у 96,9 % осіб виявлено середній і високий ступінь важкості особистісної тривожності.

Вперше показано, що найбільша кількість тяжкої особистісної тривожності спостерігається у дітей віком 15-17 років (52,7 %), у підгрупі дітей з соматоформними розладами - у 29 (65,9 %).

В той же час реактивна тривожність найбільш виражена у дітей з бронхіальною астмою віком 10-14 років (29,9 %).

Тяжкий ступінь як особистісної так і реактивної тривоги майже в 2 рази частіше виявляли у дівчаток, порівняно з хлопчиками.

Вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів (серотоніну і ГАМК) та вітаміну Д (25ОНD3) у дітей шкільного віку з соматоформними і органічними захворюваннями дихальних шляхів.

Виявлено достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між

значеннями за шкалою STAI (особистісна тривожність) та шкалою якості життя (PQ-LES-Q) та достовірний зворотній і сильний кореляційний зв'язок між значеннями шкали CDI і шкалою якості життя (PQ-LES-Q), що свідчить про важливе значення емоційних розладів на якість життя дітей з респіраторною патологією.

Встановлено, що рівень вітаміну Д в сироватці крові у дітей з пульмонологічною патологією був найнижчим саме в підгрупі хворих з соматоформними респіраторними симптомами. У дітей з бронхіальною астмою він був достовірно вищим, порівняно з дітьми контрольної групи та з дітьми груп порівняння, що може свідчити про порушення його метаболізму в даній когорті дітей.

У дітей з респіраторною патологією вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів - серотоніну і гама-аміномасляної кислоти і виявлено, що рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей був в 1,9 разів нижчим, ніж в контрольній групі. Найнижчий рівень серотоніну визначався у хворих на бронхіальну астму.

Вперше виявлено сильний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну та гамааміно кислоти у дітей з пульмонологічною патологією.

Вперше проведено дослідження алельного поліморфізму рецептора гена серотоніну (HTR2C), як предиктора схильності до емоційних порушень у дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальних шляхів. Виявлено, що у дітей із соматоформними респіраторними симптомами алельний Т/Т поліморфізм зустрічається у 5 разів частіше, а у дітей з бронхіальною астмою – в 5,5 разів частіше, ніж у здорових дітей та у дітей з пневмоніями, тобто алель Т гена – рецептора серотоніну 5-HTR2A C102T є фактором ризику що до розвитку соматоформних респіраторних розладів та важчого перебігу бронхіальної астми у дітей, в той час як алель С має протективний ефект.

Вперше проведено дослідження асоціативних зв'язків між алельним поліморфізмом T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A та емоційним станом дітей з респіраторною патологією. Встановлено, що у дітей – носіїв алеля Т/Т, спостерігається найвищий рівень особистісної тривоги ($46,9 \pm 8,9$ балів), в той час як у носіїв алеля С/С – найнижчий.

Доведено, що гомозиготний варіант алеля T/T гена рецептора серотоніну HTR2A є маркером низької стресостійкості та високої схильності до виникнення тривоги ($p = 0,021$), а також предиктором коморбідності бронхіальної астми з гіпервентиляційним соматоформними розладом.

Основні висновки дисертаційної роботи повністю висвітлені у публікаціях дисертанта, а кількість та обсяг друкованих робіт відповідають вимогам до публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертанткою Невою Марією Василівною чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень. Обстежено 161 дитину віком 6-17 років, серед яких 42 (26 %) дитини з амбулаторною (позалікарняною) пневмонією, 45 (28 %) дітей – з бронхіальною астмою та 44 (27 %) дитини - з респіраторними соматоформними розладами. Контрольну групу склали 30 дітей. Група репрезентативна з групами порівняння за віком і статтю.

Основні методи дослідження, які використав автор є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами. Отримані результати наукового дослідження впроваджені у закладах практичної ланки охорони здоров'я різного рівня, а також піддані ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні. Опрацьовано 201 першоджерело наукової літератури з них 124 – латиницею.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні - успішно виконані усі шість основних завдань дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження. Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження, визначив тему, мету та завдання роботи, виконав патентно – інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробив результати дослідження, оформив дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником – д.мед.н., проф. Пипою Л.В. і сформульовані автором самостійно.

Згідно з науково-методичним підходом, здобувачем проведено дослідження у кілька етапів. Спочатку був проведений детальний аналіз сучасного стану проблеми, що розглядається, з використанням інформації з різних джерел (публікацій вітчизняних та закордонних науковців, а також всесвітньої комп'ютерної мережі Інтернет). Наступним кроком сформульовано мета та задачі наукової роботи, описані критерії включення пацієнтів до дослідження та виключення. Наступний етап охоплював власне виконання наукового дослідження: набір та обстеження пацієнтів, розподіл їх за групами, аналіз та систематизація отриманих даних з подальшим застосуванням різних статистичних методів та розробкою висновків та практичних рекомендацій. Оформлення наукових публікацій, патентів, виконано дисертантом особисто. Таким чином, робота виконана на високому науково-методичному рівні, який відповідає вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Проведені клінічні, психопатологічні та генетичні дослідження дозволили отримати нові дані щодо частоти розвитку афективних станів у дітей шкільного віку з органічними і соматоформними розладами дихальних шляхів. Афективні розлади у дітей та підлітків потребують вчасного виявлення та лікування, оскільки прийняті міри можуть зменшити розвиток коморбідних патологій в дорослому житті, покращити соціальне функціонування та якість життя, що матиме важливе соціальне

значення. Отже, отримані результати проведеного дослідження дозволять оптимізувати патогенетичну терапію захворювань дихальної системи у дітей.

Проведений аналіз проявів і частоти виникнення афективних станів на основі впровадження простих, адаптованих до віку дітей методик, допоможе лікарям первинної ланки провести диференційну діагностику соматоформних і органічних захворювань дихальних шляхів і своєчасно скерувати дитину до дитячого психолога або психіатра для призначення патогенетичної терапії.

Дослідження рівнів вітаміну Д, нейротрансмітерів, зокрема, серотоніну, та поліморфізмів рецептора гена серотоніну (HTR2C) у дітей з хворобами органів дихання дозволить визначати стресостійкість дитини, її схильність або резистентність до розвитку соматоформних і афективних розладів, сприятиме оптимізації їх комплексної терапії.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дослідження впроваджено в практику дитячих лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я Хмельницької, Вінницької, Чернівецької області, а також у педагогічний процес кафедр педіатрії, дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л.Шупика.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту програмним засобом «UNICHECK» не виявила плагіату, самоплагіату, фабрикивання або фальсифікації даних. Виявлений достатньо високий рівень оригінальності роботи, який складає 92%. Порушень авторкою правил академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота Невої Марії Василівни є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Залишаються деякі дискусійні питання на які хотілось би отримати відповіді:

- 1). В якому віці частіше зустрічалися захворювання дихальної системи, які

були асоційовані з тривогою і з депресією?

2). Які, як Ви вважаєте, найбільш часті були тригерні фактори розвитку соматоформних розладів у дітей взагалі і, зокрема, респіраторних соматоформних розладів?

3) Поясніть, будь ласка, яким чином поліморфізм гена рецептора серотоніну впливає на рівень серотоніну і яким чином – на розвиток емоційних порушень?

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Невої Марії Василівни «**Клініко–психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи**», що виконана під керівництвом д.мед.н.. професора Пипи Лариси Володимирівни, є кваліфікованою науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання педіатрії, щодо удосконалення діагностики соматоформних розладів та запальних бронхо-альвеолярних захворювань у дітей шкільного віку шляхом дослідження психологічних, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

Дисертація Невої Марії Василівни «**Клініко–психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи**» у повній мірі відповідає існуючим вимогам до дисертаційних робіт відповідно до «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Неволя Марія Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент:

Завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

МОЗ України

д.мед.н., професор

Ірина НЕЗГОДА