

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету, д.мед.н., професора Крючко Тетяни Олександрівни на дисертаційну роботу Невої Марії Василівни «Клініко – психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.106, створену, згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 195 від 15 грудня 2023 року, 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. Ступінь актуальності обраної теми.

Незважаючи на прогресивний розвиток медицини сьогодення, висока частота захворювань органів дихання залишається проблемою світового значення, яка привертає увагу клініцистів багатьох країн. Сучасні тенденції світової медицини, удосконалення діагностики та лікування, суттєво вплинули на їх перебіг, зменшивши частоту ускладнень, зокрема у дітей. Аналізуючи багатогранний патогенез захворювань бронхо-легеневої системи, слід підкреслити важливість розуміння їх гетерогенності як у механізмах імунної відповіді, так і в клінічних проявах, тобто в індивідуальних особливостях реалізації фенотипічних ознак. Серед даної групи захворювань досить гостро стоїть проблема бронхіальної астми, адже успішне її вирішення залежить від індивідуальних, сімейних особливостей, демографічних характеристик, а також наявності коморбідних соматоформних та афективних розладів. Однак залишається низка пацієнтів, яким не вдається досягти повного контролю над перебігом захворювання,

незважаючи на застосування сучасних та ефективних протокольних препаратів.

Соматоформна вегетативна дисфункція дихальної системи також є розповсюдженою патологією дитячого віку, яку необхідно враховувати і вчасно виявляти, вона може виникати на тлі респіраторних патологій, як коморбідний стан та погіршувати їх перебіг, і як окреме порушення зі схожою клінічною симптоматикою, що утруднює диференційну діагностику респіраторних захворювань.

На перебіг пульмонологічної патології має вплив, за даними літератури, забезпеченість дитячого організму вітаміном Д, який володіє багатьма функціями, що виходять за рамки його впливу на кальцієво-фосфорний обмін. Зокрема, антиоксидантні, протизапальні, пронейрогенні та нейромодуючі властивості сприяють його антидепресивному та анксиолітичному ефектам, оскільки відіграють важливу роль в перетворенні нейромедіаторів – серотоніну з триптофану.

В генезі соматоформної вегетативної дисфункції наявна зацікавленість різних нейромедіаторних структур, що призводить до змін в афективній сфері (виникнення депресії або тривоги), додатково посилюючи вегетативну симптоматику. Однією з таких структур в головному мозку та на периферії є серотонінергічна система. Крім впливу нейромедіаторів на емоційну сферу дитячого організму, серотонін приймає безпосередню роль в регуляції та функції дихання. Значну роль у забезпеченості організму серотоніном відіграють поліморфізми гена-транспортера серотоніну та рецепторів серотоніну. Одним з рецепторів серотоніну, який має значний вплив на психічну і емоційну сферу людини, за даними окремих досліджень, є рецептор 5-НТ2А.

На сучасному етапі проблема розповсюдженості соматоформних розладів у дітей почала активно обговорюватись та висвітлюватись у наукових працях зарубіжних та вітчизняних авторів, але питання патогенезу даних розладів, характеристики предикторів, які викликають їх

маніфестацію, а також особливості клінічних проявів соматоформних розладів з боку органів дихання, залежно від вікових, гендерних та соціальних особливостей дітей, залишаються на сьогоднішній день відкритими та остаточно не дослідженими. Саме тому дисертаційна робота Невої Марії Василівни, метою якої є удосконалення діагностики соматоформних розладів та запальних бронхо-альвеолярних захворювань у дітей шкільного віку шляхом дослідження психологічних, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку, є актуальною, теоретично та практично значущою. Підхід, який об'єднав фенотипові та генотипові особливості пацієнтів з бронхо-легеневою патологією, став певним кроком до вирішення проблеми переходу від протокольної до персоніфікованої медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Невої Марії Василівни виконана на високому науковому рівні. Дисертантом було здійснено огляд наявних літературних джерел в Україні та в міжнародних наукових виданнях, проведено велику кількість клінічних спостережень та психологічних досліджень шляхом анкетувань. Результати досліджень були належним чином порівняні з існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації. Всі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані в 11 наукових працях, серед яких: 5 статей у фахових періодичних виданнях із переліку, затверджених МОН України, серед них 1 стаття – у виданні SCOPUS (у закордонному виданні), 1 стаття – у вітчизняному виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS; 6 наукових праць, що включені до збірників міжнародних науково-практичних конференцій.

Отримані результати дослідження апробувалися на науково-практичних конференціях, фахових школах та конгресах та впроваджені в лікувальний процес ряду лікувально-профілактичних закладів, що

підтверджено відповідними актами впровадження. Фрагменти дисертації захищені науковими впровадженнями досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9, Київ, 2023р.).

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених 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, зокрема особистісної і реактивної тривожності.

У 52,6 % дітей з захворюваннями дихальної системи виявлено різного ступеню важкості депресивні розлади зі значним переважанням у дівчаток, у дітей віком 10-14 років (43,5 %) та в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами (у 53,6 %).

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

Встановлено, що рівень вітаміну Д в сироватці крові у дітей з пульмонологічною патологією був найнижчим саме в підгрупі хворих з соматоформними респіраторними симптомами ($17,2 \pm 4,5$ нг/мл), порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,2-8,0 нг/мл, $p < 0,04$).

Виявлено сильний і зворотній зв'язок між рівнями серотоніну і ГАМК 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 серотонінового рецептору HTR2A C102T (rs6313) з низькою експресією серотоніну 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.

Проведено дослідження асоціативних зв'язків між алельним поліморфізмом T102C (rs6313) гена рецептора серотоніну HTR2A та емоційним станом дітей з респіраторною патологією.

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 респіраторними соматоформними розладами, зокрема, з гіпервентиляційним синдромом. Носії алеля C/C гена рецептора серотоніну резистентні до розвитку афективних та соматоформних розладів у дітей з респіраторною патологією.

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертації науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних клініко-психологічних досліджень 161 дитини шкільного віку, лабораторних досліджень з визначенням рівнів серотоніну, ГАМК, вітаміну Д і поліморфізмів гена рецептора серотоніну – у 120 дітей. У всіх хворих вивчений анамнез та клінічні особливості перебігу захворювання, також проведена оцінка додаткових лабораторних методів дослідження відповідно до протоколу обстеження. Дисертаційне дослідження виконане з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики.

Застосування високоінформативних клінічних, біохімічних, хроматографічних та молекулярно-генетичних методів дослідження з використанням сучасних математично-статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високий рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень. Методи, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень. 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.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження допоможуть в оптимізації комплексної терапії запальних захворювань та соматоформних респіраторних розладів у дітей шкільного віку, асоційованих з афективними станами. Впровадження простих, доступних для роботи розроблених методик для діагностики різних варіантів емоційних розладів допоможе лікарям первинної ланки своєчасно виявити афективний стан та скерувати дитину до дитячого психолога або психіатра для своєчасної корекції.

Дослідження рівнів вітаміну D, нейротрансмітерів та поліморфізмів рецептора гена серотоніну (HTR2C) у дітей з хворобами органів дихання дозволить прогнозувати схильність або резистентність дитини до розвитку соматоформних та афективних розладів і проводити своєчасно профілактику

та лікування даних захворювання. Отримані дані що до частоти коморбідності бронхіальної астми з соматоформними респіраторними розладами та асоціація її перебігу з емоційними порушеннями (тривогою та депресією) дозволить розширити рекомендації, покращити її перебіг та прогноз.

Результати дослідження впроваджено в практику дитячих закладів охорони здоров'я Хмельницької, Чернівецької, Вінницької областей та 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.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Робота викладена українською мовою на 185 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень і 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 18 таблицями, 29 рисунками і клінічним прикладом.

На початку дисертації наведено «Перелік умовних скорочень», який містить транслітерацію та пояснення усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в рукописі тексту дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань, наукових тверджень та логічних заключень. У дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлено мету, завдання роботи, її наукову новизну та практичне значення. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У вступній частині роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання для її досягнення, приведено наукову

новизну та практичне значення дисертаційної роботи, представлені дані щодо впровадження, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Перший розділ дисертаційного дослідження присвячений аналітичному огляду літератури з питань запальних та соматоформних розладів дихальної системи в педіатричній практиці. На початку розділу автор вказує на актуальність вирішення проблемних питань бронхіальної астми, поза лікарняних пневмоній, а також особливу увагу приділяє на розвиток соматоформних респіраторних розладів та емоційних порушень у дітей шкільного віку, підвищення питомої ваги яких стрімко зростає в останні роки. В даному розділі автор описує етіологію та епідеміологію соматоформних розладів органів дихання, асоційованих з афективними станами у дітей шкільного віку. Автор завершує розділ описанням метаболічних та генетичних предикторів формування афективних станів та соматоформних респіраторних розладів у дітей шкільного віку, які активно вивчаються на сучасному етапі.

Огляд літератури систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми, а також необхідність її вирішення.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» дає повне уявлення основних етапів дисертаційної роботи, дизайну та методології дослідження. Дисертанткою використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. У цьому розділі детально викладені принципи формування груп спостереження, критерії включення та виключення в дослідження пацієнтів та методи діагностики афективних розладів у дітей з ретельним описанням шкал по виявленню тривожності та депресивних розладів у дітей підліткового віку. Окремо описано імуноферментні та хроматографічні методи по визначенню рівня серотоніну та ГАМК, а також методика визначення генетичного поліморфізму гена рецептора серотоніну 5-HT_{2A} методом ПЛР. Наведені методи математичної

та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики підтверджують достовірність отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячений висвітленню клінічної характеристики соматоформних респіраторних розладів, алергічних і запальних захворювань дихальної системи, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку. Проведено аналіз частоти розвитку тривожності та депресивних станів у дітей шкільного віку з соматоформними респіраторними розладами, амбулаторними пневмоніями і бронхіальною астмою. Проведено дослідження кореляційних зв'язків між афективними розладами та задоволеністю якістю життя дітей в залежності від респіраторної патології.

Метою **четвертого розділу** роботи стало дослідження ролі нейротрансмітерів (серотоніну і ГАМК) і вітаміну Д в розвитку і перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей, вивчення кореляційних зв'язків між нейротрансмітерами та вітаміном Д3 у дітей з пневмонією, бронхіальною астмою та соматоформними респіраторними розладами.

Встановлено, що найнижчі рівні серотоніну були виявлені у підгрупі дітей з бронхіальною астмою, що в 2,5 рази нижче, порівняно з дітьми контрольної групи; рівень вітаміну Д був найнижчим ($17,2 \pm 4,5$ нг/мл) в підгрупі дітей з соматоформними респіраторними розладами, порівнюючи з іншими категоріями хворих дітей і порівняно з дітьми контрольної; коефіцієнт кореляції між серотоніном та вираженістю депресії, за шкалою депресії М.Ковач, у дітей з соматоформними респіраторними розладами помірний і зворотній, у дітей з бронхіальною астмою – сильний і зворотній; коефіцієнт кореляції між ГАМК і тяжкістю депресії, за шкалою М.Ковач, сильний і зворотній, а між ГАМК і тяжкістю реактивної тривоги, за шкалою Спілберга-Ханіна, помірний і зворотній, між серотоніном і ГАМК - сильний і зворотній.

П'ятий розділ дисертаційної роботи розкриває дослідження

генетичних предикторів розвитку соматоформних, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей шкільного віку, висвітлює частоту носійства алельного поліморфізму HTR2A C102T (rs6313) у дітей з пульмонологічною патологією, описує емоційні порушення в залежності від алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A C102T (rs6313) у дітей з органічними і соматоформними розладами дихальної системи. У даному розділі представлений клінічний приклад.

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» автором проведений глибокий аналіз дослідження з порівнянням отриманих власних результатів з аналогічними дослідженням вітчизняних і закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Дисертаційну роботу завершують 8 висновків та 4 практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, завданням та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел Список використаних літературних джерел достатній (201 джерело, в тому числі 77 – українською, 124 – англійською мовами) та оформлений відповідно до сучасних вимог. Наприкінці дисертаційної роботи наведені всі необхідні додатки.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Оскільки результати дисертаційного дослідження мають вагомое теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані як у навчальному процесі здобувачів вищої освіти в галузі охорони здоров'я, так і в практичній діяльності лікарів лікувально-профілактичних закладів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Невої Марії Василівни є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає. Однак, у розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», на наш погляд не слід повторювати матеріали, які викладені у другому розділі, що характеризують дизайн дослідження, а більше уваги приділити критичному, полемічному осмисленню та узагальненню взаємовідношень результатів власних досліджень у порівнянні з даними інших авторів, викладених у наукових джерелах. Є окремі стилістичні помилки та некоректні вирази, що не зменшує цінності отриманих наукових результатів і не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

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

1. Як з Вашої точки зору, враховуючи сьогоденні реалії, змінилися показники та структура соматоформних респіраторних розладів у дітей під час війни в Україні?
2. Виявлені Вами зміни рівнів нейротрансмітерів (серотоніну, ГАМК) мали кореляційну залежність від нозології респіраторних захворювань, а чи залежали вони від порушень добового циркадного ритму в обстежених дітей?
3. Ваша друга практична рекомендація акцентує увагу лікарів амбулаторної допомоги на необхідності дослідження рівня вітаміну D₃ дітям з соматоформними респіраторними захворюваннями та бронхіальною астмою, а чи рекомендуєте Ви цим дітям корекцію вітаміном D₃, якщо так, за якою схемою та тривалістю курсу?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У тексті дисертаційної роботи автор не порушувала принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Невої Марії Василівни «Клініко –

психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи» на здобуття наукового ступеня доктора філософії обсягом 185 сторінок друкованого тексту перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить: 92,00 %, є лише посилання на власні дослідження, таблиці і рисунки.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Невої Марії Василівни «Клініко – психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії, акушерства та гінекології ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова Пипи Л.В. та кандидата медичних наук, доцента кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Свістільніка Р.В., що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення актуальної задачі сучасної педіатрії - встановленні частоти розвитку афективних станів у школярів з соматоформними респіраторними розладами, бронхіальною астмою та пневмоніями в залежності від статі, віку, забезпеченості організму дітей вітаміном Д3, рівнів нейротрансмітерів – ГАМК і серотоніну, та в дослідженні генетичних предикторів схильності або резистентності до їх виникнення.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам «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.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», а Невоя Марія Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри педіатрії №2

Полтавського державного медичного університету

 Тетяна КРЮЧКО

