

ВІДГУК

офіційної опонентки, завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, докторки медичних наук, професорки Колоскової Олени Костянтинівни на дисертацію 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.

Дисертаційна робота Невої Марії Василівни є оригінальною та актуальною авторською роботою, яка присвячена вивченню клініко-психологічної характеристики дітей із запальними (гострими, хронічними) та функціональними (соматоформними) захворюваннями органів дихальної системи у дітей, а також внеску емоційних розладів, метаболічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

У структурі захворюваності дітей віком 0-17 років хвороби дихальної системи посідають перше місце зі сталою тенденцією до зростання [NICE, 2022]. Позалікарняна пневмонія – одне з найпоширеніших гострих запальних респіраторних захворювань, а педіатрична астма є найбільш поширеною хронічною запальною патологією у дитячому віці. Дані нозологічні форми мають надзвичайно великий тягар на систему охорони здоров'я [Szeffler SJ, et al., 2020], через неухильне зростання поширеності та ризик несприятливих наслідків [Ferrante G, et al., 2018; Chee E., 2022; Nat Rev., 2021]. На сучасному

етапі, всупереч розробленим науково обґрунтованим діагностично-лікувальним підходам, щодня бронхіальна астма забирає 1000 людських життів у світі [The Global Asthma Report 2022].

Поряд із цим, соматоформні розлади в дитячому віці набули значної актуальності в умовах повномасштабної війни в Україні. Соматоформні розлади – група психогенних захворювань, що характеризуються фізичними патологічними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, за яких почасти присутні неспецифічні функціональні порушення.

Війна, що триває в Україні упродовж майже 10 років, призвела до значного зростання поширеності різноманітних соматоформних розладів у дитячому і юнацькому віці, які у переважній більшості, асоціюються або є коморбідними станами, не тільки з тривогою, але й депресією.

У роботах останніх років дослідниками встановлено тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну Д і розвитком емоційних порушень, а також алергічних захворювань у дітей. Накопичені результати свідчать про регулювальну роль вітаміну Д у процесах синтезу серотоніну з амінокислоти триптофану, а також зв'язок гіповітамінозу Д з неповноцінним синтезом мелатоніну в шишковидній залозі..

Проте варто зазначити, що досліджень, присвячених вивченню стану нейромедіаторів з різною направленістю функціональної активності на тлі алельних і точкових поліморфізмів гена-рецептора серотоніну у дітей з респіраторними захворюваннями наразі обмаль.

Отже, обрана дисертантом Невосю М.В. тема дослідження є безперечно актуальною і перспективною як для теоретичної, так і практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Невосю М.В. виконана на високому науково-методичному рівні та відповідає сучасним вимогам щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Текст складається з анотації, вступу, переліку умовних позначень, аналітичного огляду літератури, матеріалу та

методів дослідження, трьох розділів власних результатів, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендації, списку цитованих джерел наукової інформації та додатків. Перелік цитованої літератури налічує 201 найменування, більшість з яких останніх 5 років.

Основні положення дисертаційної роботи 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.

Результати дослідження презентувалися на науково-практичних конференціях професійного спрямування та конгресах, фахових школах та впроваджені в лікувальний процес ряду лікувально-профілактичних закладів Хмельницької, Вінницької, Чернівецької областей та м. Києва, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Дисертант у своїй науковій роботі використовує сучасні методи дослідження та застосовує сучасні статистичні методи обробки отриманих результатів. Застосовано наступні методи дослідження: загально-клінічні, психологічні, соціологічні та лабораторні, зокрема, імунохроматографічний (для визначення рівня гамма-аміномасляної 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)).

Фрагменти дисертації захищені двома науковими впровадженнями досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9) Київ, 2023.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Отримано нові дані щодо частоти і важкості афективних розладів у

дітей різних вікових груп з пульмонологічною патологією, що дозволить в подальшому оптимізувати патогенетичну терапію даних станів.

Вперше отримані нові дані щодо частоти афективних розладів, їх залежність від статі та віку у школярів на тлі гострих і хронічних запальних захворювань бронхо-легеневої системи. Показано помірну та виражену особистісну тривогу у 96,9 % дітей, реактивну (ситуативну) тривожність - у 87,7 % школярів.

Пріоритетними є отримані дані стосовно однакової частоти виявлення особистісної тривожності у хворих на бронхіальну астму і соматоформні респіраторні розлади, а реактивна тривожність достовірно переважає у дітей з бронхіальною астмою.

Показано вперше, що тяжка особистісна тривожність є характерною для дітей старшого підліткового віку (15-17 років), а тяжка реактивна тривожність у 2,2 рази переважає у молодшому підлітковому віці (10-14 років), а тяжкий ступінь особистісної та реактивної тривожності майже вдвічі частіше реєструється у дівчаток.

Розширено уявлення взаємозв'язку респіраторних захворювань із емоційними розладами у дитячому віці, і показано, що 52,6 % таких дітей мають ознаки помірного ступеня тяжкості депресивні розлад. Найбільше депресивні розлади трапляються у віці 10-14 років (43,5 %) із переважанням дівчаток, а також у кожній другій дитини (53,6 %) з соматоформними розладами.

Досліджено вперше «клінічні маски» соматоформних респіраторних розладів у дітей шкільного віку, та їх зв'язок з афективними станами.

На підставі дослідження рівнів забезпеченості вітаміном Д дітей шкільного віку згострими та хронічними респіраторними захворюваннями, залежно від віку, статі, нозологічних форм, отримано нові дані стосовно їх асоціації з афективними розладами.

У роботі вперше досліджено рівні нейротрансмітерів - серотоніну і ГАМК - у дітей з пульмонологічною патологією, асоційованою з

афективними станами, та продемонстровано, що найнижчий рівень серотоніну має місце при бронхіальній астмі, що у 2,5 рази менше, ніж у дітей контрольної групи.

Отримано вперше нові результати щодо асоціативних зв'язків алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A з емоційним станом дітей з респіраторною патологією, та показано, що гомозиготна алель T/T асоціює з найвищим рівнем особистісної тривожності та достовірним зниженням рівня серотоніну, на противагу алелю C/C. Доведено вперше, що гомозиготний варіант алеля T/T гена рецептора серотоніну HTR2A є маркером низької стресостійкості та виразної схильності до виникнення емоційних та соматоформних розладів, а також предиктором коморбідності бронхіальної астми з соматоформними респіраторними розладами та афективними станами.

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

Дисертаційне дослідження базується на достатній кількості хворих, залучених до дослідження, формування дизайну роботи чітко відповідає поставленій меті та сформульованим завданням. Робота базується на результатах обстеження 161 дитину віком 6-17 років 11 місяців 28 днів, серед яких 26 % хворіли на позалікарняну (амбулаторну) пневмонію, 28 % дітей страждали на бронхіальну астму, а у 27 % дітей мали місце респіраторні соматоформні розлади. Контрольну групу сформували 30 дітей відповідного віку і статевої приналежності.

Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки та практичні рекомендації логічно викладені, ґрунтуються та отриманих результатах дослідження і повністю їм відповідають. Використані сучасні інформативні методи дослідження в поєднанні з ретельною статистичною обробкою та аналізом дозволяють вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

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

Здобувачка показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційного дослідження – проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану дослідження, формулювання його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження, тощо, - так і безпосередньо у процесі виконання досліджень – оволодіння клінічними методиками, виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка та оформлення наукових публікацій.

Вважаю, що дисертанткою на високому рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані поставлені у дисертаційній роботі завдання, що відповідає вимогам, які 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 отриманих результатів дослідження.

Проведені клінічні, психологічні та генетичні дослідження дозволили отримати нові дані щодо частоти афективних станів у дітей шкільного віку на тлі гострої та хронічної респіраторної патології, а саме позалякарняної пневмонії та бронхіальної астми. Отримані результати проведеного дослідження дозволять оптимізувати патогенетичну терапію захворювань дихальної системи у дітей шкільного віку, використавши персоналізований підхід з урахуванням віку і статі.

Проведений аналіз проявів і частоти виникнення афективних станів у дітей шкільного віку із запальними захворюваннями органів дихання на основі впровадження простих, адаптованих до віку дітей, методик дозволяє значною мірою розширити діагностичні можливості лікарів первинної ланки у виявленні соматоформних респіраторних розладів у школярів і своєчасно

залучити допомогу дитячого психолога або психіатра для призначення патогенетичної терапії.

Дослідження рівнів вітаміну D, нейротрансмітерів, зокрема, серотоніну, та поліморфізмів рецептора гена серотоніну (HTR2C) у дітей з хворобами органів дихання покращує процес прогнозування стресостійкості та схильності до розвитку соматоформних і афективних розладів, сприяє оптимізації їх комплексної терапії дітей і підлітків.

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.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація складається із вступу, 6 розділів, з яких 3 розділи – власні дослідження, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Наведено дві анотації українською та англійською мовами, викладених автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. Наведений “Перелік умовних скорочень” містить транслітерацію усіх скорочень і аббревіатур, які в подальшому трапляються в тексті.

У вступі дисертант переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами. Автором визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Наведено відомості щодо наукової новизни роботи, її практичного значення, апробації матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних

конференціях, а також впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Показано, що дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на тему: «Клініко-метаболичні та імуно-генетичні особливості перебігу органічних захворювань та соматоформних розладів у дітей», номер державної реєстрації 0120U101080.

Розділ 1 (Огляд літератури) побудований на аналізі джерел інформації (201 джерело, в тому числі 77 – українською, 124 – англійською мовами) і свідчить про вміння дисертанта працювати з науковою літературою, володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що торкається сучасних проблем етіології, патогенезу та перебігу амбулаторних пневмоній, бронхіальної астми та соматоформних респіраторних розладів у дітей, асоційованих з афективними станами.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально наведено та описано матеріали наукового дослідження, а також повністю представлено клінічну характеристику основної та контрольної груп дітей. Автор детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував підходи до обстеження пацієнтів. Дисертантом розкрито підхід до використання різноманітних методів наукового дослідження, що сприяє повноті досягнення мети і поставлених завдань у процесі виконання роботи.

Розділ 3 «Клінічна характеристика соматоформних респіраторних розладів, алергічних і запальних захворювань дихальної системи, асоційованих з афективними станами, у дітей шкільного віку» складається з 4 підрозділів та викладений на 24 сторінках тексту, ілюстрований 7 таблицями та доповнений 10 рисунками. Дисертантом ретельно проведено аналіз клінічної симптоматики бронхіальної астми, амбулаторної пневмонії і соматоформних респіраторних розладів у дітей,

детально вивчено їх коморбідність з афективними станами, а саме, особистісною та реактивною тривожністю, симптомами депресії залежно від нозологічної форми захворювання, статі та віку хворих. Проведено дослідження кореляційних зв'язків між афективними розладами та задоволеністю якістю життя дітей залежно від респіраторної патології.

Розділ 4 «Роль нейротрансмітерів (серотоніну і ГАМК) і вітаміну Д в розвитку і перебігу соматоформних респіраторних розладів, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей» представлений 3 підрозділами на 14 сторінках тексту, в якому в 2 таблицях і 9 рисунках відображено отримані результати вивчення вмісту нейротрансмітерів (серотоніну і ГАМК) та вітаміну Д при запальних респіраторних захворюваннях (амбулаторній пневмонії, бронхіальній астмі, соматоформних респіраторних розладах). Оцінено кореляційні зв'язки даних маркерів із виразністю тривожності і депресії в обстежених дітей.

Розділ 5 «Генетичні предиктори розвитку соматоформних, запальних і алергічних захворювань дихальної системи у дітей шкільного віку» складається з двох підрозділів і викладений на 16 сторінках наукової роботи. Розділ ілюстрований 3 таблицями та 6 рисунками. В даному розділі дисертантом висвітлено генетичні предиктори схильності та резистентності до розвитку соматоформних і афективних розладів у дітей на тлі гострої та хронічної запальної бронхо-альвеолярної патології. Показано, що поліморфізми гену рецептора серотоніну HTR2A впливають на експресію серотоніну, а також частоту і тяжкість проявів тривожності та депресії у дітей з вивченою респіраторною патологією. Розділ завершується представленим клінічним прикладом.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка ретельно аналізує результати проведеної роботи, методологічно підходить до аналітико-синтетичного порівняння отриманих результатів із даними інших авторів, дотичних до теми дисертаційного дослідження.

Основні результати роботи сформульовані автором у 8 **висновках**. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені завдання дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість обраної теми. Разом із тим, на мій погляд, окремі висновки є дещо громіздкими, їх кількість більше, ніж сформульованих у вступі завдань.

Практичні рекомендації обґрунтовані, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці з метою виявлення емоційних порушень у дітей з респіраторною патологією із своєчасним направленням пацієнтів на консультацію до дитячого невролога, психолога або психотерапевта.

Список використаних джерел оформлений відповідно сучасних вимог та стандартів і, за кількістю наведених наукових праць, є достатнім та відповідає темі дисертації.

Наприкінці дисертаційної роботи наведені всі необхідні додатки.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр педіатрії вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах з метою оптимізації менеджменту дітей із респіраторною патологією, коморбідною із афективними станами, з урахуванням результатів клініко-психологічного, лабораторного та інструментального обстеження даної когорти школярів.

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

При ознайомленні з дисертацією Невої М.В., представленої на здобуття ступеня доктора філософії, суттєвих недоліків не виявлено, і принципових зауважень в мене немає. У дисертаційній роботі трапляються окремі орфографічні та стилістичні помилки, поодинокі неточні вирази, які мають суто технічний характер і не впливають на значущість проведених досліджень, науково-практичну цінність роботи й загальну позитивну оцінку дисертації.

У плані наукової дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Чим Ви пояснюєте значно нижчу сироваткову концентрацію вітаміну Д у пацієнтів із соматоформними станами порівняно до хворих із запальними захворюваннями органів респіраторної системи?
2. Поясніть патогенетичний механізм значного зменшення концентрації серотоніну при бронхіальній астмі у дітей.
3. Поясніть зв'язок алельного поліморфізму гена рецептора серотоніну HTR2A (T/T, C/C) із рівнем особистісної тривоги у хворих дітей.
4. У 4-му висновку Ви зазначили, що кожна п'ята хвора на астму дитина мала водночас гіпервентиляційний синдром. Як Ви спростовували банальну втрату контролю над захворюванням і розвиток загострення ?
5. Чи відрізнялася психологічна характеристика хворих на астму школярів залежно від тяжкості персистування та особливостей його контролю?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У тексті дисертації, наукових публікаціях 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 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Невої Марії Василівни «Клініко – психологічна характеристика дітей шкільного віку з органічними та соматоформними розладами дихальної системи», 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 науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні частоти та особливостей розвитку афективних станів у школярів з соматоформними респіраторними розладами, бронхіальною астмою та пневмоніями в залежності від статі, віку, забезпеченості організму дітей вітаміном Д3, рівнем нейротрансмітерів – ГАМК і серотоніну, та в дослідженні генетичних предикторів схильності або резистентності до їх виникнення.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною одержаних результатів, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, а також теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам п.6 «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». Невоя Марія Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

докторка медичних наук, професорка,
завідувачка кафедри педіатрії та
дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету

Олена КОЛОСКОВА