

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Колоскової Олени Костянтинівни, завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету на дисертацію Оверчук Анастасії Андріївни на тему: «Оптимізація діагностики бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.149, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова № 88 від 30 травня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ імені М. І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 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»

Ступінь актуальності обраної теми.

Гострий бронхіоліт у дітей грудного і раннього віку є надзвичайно поширеним та серйозним захворюванням: за даними епідеміологічних досліджень, 10–30 % дітей даної вікової приналежності хворіють на гострий вірусний бронхіоліт, часто спричинений RSV або риновірусом. Він є провідною причиною госпіталізацій у немовлят віком до 1 року та асоціюється зі значно підвищеним ризиком розвитку рецидивних хрипів та астми у дошкільному та шкільному віці [Fan and all, 2023]. Зокрема, за результатами мета-аналізу (32 дослідження із залученням більше 290 000 пацієнтів), бронхіоліт у віці до 2 років майже вдвічі підвищував ризик пізнішого розвитку рецидивних хрипів або астми ($RR \approx 2,46$; 95 % CI 2,14–2,82) [Hasegawa and all, 2021]. Сучасні дослідження демонструють, що тяжкість бронхіоліту — особливо потреба в інтенсивній терапії - прямо пов'язана з ризиком рецидивів хрипів до 3-річного та бронхіальної астми до 4-річного віку [Mansbach and all, 2020]. Більше того, систематичні огляди показують, що навіть легка форма вірусного бронхіоліту підвищує ризик хрипів і астми у пізнішому дитинстві приблизно в 2–3 рази [Heikkilä and all, 2022].

Актуальність теми також зумовлена обмеженою кількістю досліджень, які систематично аналізують довгострокові наслідки бронхіоліту в контексті алергічної сенсibiliзації. Так, діти з RSV-бронхіолітом у перші 6 місяців життя мають вищий ризик рецидиву хрипів до 3 років, особливо якщо є алергічна схильність [Eigenmann, 2021], що вказує на необхідність ранньої діагностики алергії для прогнозування ризику хронічних респіраторних захворювань. Особливо підкoesлений даний напрямок наукового пошуку з позицій сучасних рекомендацій NICE, в яких наголошено на важливості врахування індивідуальних факторів ризику, таких як атопія, для стратифікації ризику рецидивних хрипів у дітей із бронхіолітом [Manti and all, 2023].

Таким чином, актуальність теми дисертації Оверчук А.А. є бнзмумнівною, напрямок дослідження є перспективним та вкрай потрібним для сучасної педіатричної науки і практики.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», (державна реєстрація № 0115U007075).

Дисертаційна робота здобувача виконана на високому науковому та методичному рівні. Вибір й обґрунтування теми дисертації базується на ретельному аналізі сучасних наукових даних, представлених у фахових публікаціях вітчизняних та зарубіжних авторів. Тема та завдання виконаної дисертаційної роботи є актуальними для педіатрії, важливими у теоретичному та практичному аспектах. У процесі виконання дисертаційної роботи автором проведено клінічне та лабораторне обстеження достатньої кількості дітей, хворих на бронхіоліт, із застосуванням як стандартних клінічних і лабораторних, так і спеціального методу дослідження, що є сучасними й високо інформативними та дозволяють отримати достовірні наукові дані. На належному рівні виконано аналіз та узагальнення отриманих даних, результати досліджень ґрунтовно оброблені методами математичної статистики з використанням

ліцензійного програмного забезпечення. Висновки дисертації відповідають її завданням та є логічним підсумком усієї виконаної роботи.

Результати дисертаційної роботи висвітлено у 18 публікаціях, у тому числі 6 статтях у вітчизняних та іноземному періодичному науковому виданні, серед яких 5 – внесено до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, а також тези у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій; отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір. Усі публікації є сучасними науковими працями, які підготовлені на високому науковому рівні відповідно до сучасних вимог щодо опублікування наукових праць у фахових виданнях, які пройшли усі необхідні етапи експертних оцінок.

Отже, дисертаційна робота Оверчук Анастасії Андріївни загалом виконана на високому науковому та методичному рівні відповідно вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна отриманих дисертантом результатів досліджень, сформульованих висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи Оверчук Анастасії Андріївни не викликає сумніву. Пріоритетом автора є здійснене уперше визначено діапазон значень сироваткового клубоподібного білка (CC16), еозинофільного нейротоксину (EDN), VCAM-1 у сироватці крові як здорових дітей малюкового віку, так і хворих на бронхіоліт.

Дисертантом визначено роль алергічного запалення при бронхіоліті залежно від особливостей алергологічного анамнезу дітей із доведеним патогенетичним значенням еозинофільного нейротоксину сироватки крові. Здобувачем розширено уявлення щодо патогенетичного значення порушень у забезпеченні вітаміном D дітей, хворих на бронхіоліт.

Автором обгрунтовано доцільність та доведено ефективність використання двопопуляційної моделі Вейбулла щодо оцінки ризику розвитку рецидивних свистячих хрипів у дітей із перенесеним в анамнезі бронхіолітом.

Отримані результати повністю викладено в 18 опублікованих наукових працях, обговорено на 11 міжнародних науково-практичних конференціях (Україна, Іспанія, Швеція, Болгарія); та захищено авторським правом на твір «Білок клітин (CC16) як маркер пошкодження респіраторного епітелію при бронхіоліті у дітей малюкового віку» № 119504 від 02.06.2023р.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, обґрунтовані результатами обстеження достатньої кількості дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, із застосуванням сучасних методів дослідження. Відповідно до мети та завдань роботи автором проведено стандартне клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, а також застосовано спеціальний метод дослідження з метою визначення стану ендотеліальної дисфункції за значенням VCAM-1, рівня маркерів алергічного запалення (IgE, ECP, EDN), білка CC16, вітаміну D. Слід зазначити, що методи досліджень є сучасними й високо інформативними, які дозволяють досягти поставленої мети і задач наукової роботи. Отримані результати досліджень піддано ретельній статистичній обробці, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації сформульовано відповідно до результатів дослідження та їх аналізу, вони повністю відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій.

На підставі наведеного вище можна вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи є достатньою мірою обґрунтованими та достовірними.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Аналіз дисертації дозволяє стверджувати, що у процесі її виконання Оверчук Анастасія Андріївна продемонструвала високий рівень оволодіння

методологією наукової діяльності як на етапах планування – проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, обрання необхідних методів дослідження тощо, так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – оволодіння клінічними методиками, виконання статистичної обробки отриманих результатів, узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у наукових фахових виданнях.

Вважаю, що дисертант Оверчук А.А. на належному високому рівні оволоділа методологією наукової діяльності, що дало можливість повністю виконати мету та завдання дисертаційної роботи.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення, яке полягає у розширенні знань про патогенетичні механізми бронхіоліту, зокрема ролі вітаміну D, білка СС 16, маркера ендотеліальної дисфункції й маркерів алергічного запалення та важливості їх визначення й оцінки у дітей, хворих на бронхіоліт. Важливе практичне значення результатів наукової роботи полягає в оцінці ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі із використанням двопопуляційної моделі Вейбулла.

Результати проведеного дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України; у практичну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча лікарня Вінницької обласної ради», ВМКЛ «Центр матері та дитини», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної ради», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради, м. Чернівці.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Зміст і структура дисертаційної роботи Оверчук Анастасії Андріївни відповідають сучасним вимогам щодо оформлення дисертацій. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Всі розділи дисертації викладено послідовно, ґрунтовно, у науковому стилі. Загальний обсяг роботи складає 240 сторінок комп'ютерного тексту, з яких основний текст роботи займає 176 сторінок. Зміст роботи ілюструють 25 таблиць та 50 рисунків.

Анотація дисертації викладена українською та англійською мовами ідентично. В анотації відображено основні результати дисертаційного дослідження, наведено ключові слова роботи, а також список публікацій здобувача з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У «Вступі» представлено всі необхідні підпункти, зокрема лаконічно висвітлено актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання роботи, відображено її наукове та практичне значення, зазначено особистий внесок здобувача, відомості щодо оприлюднення результатів дослідження, кількості публікацій за темою роботи, а також дані щодо структури та обсягу дисертації.

У розділі 1 «Огляд літератури», який складається з 5-ти підрозділів і викладений на 31 сторінці, дисертант наводить сучасні дані про епідеміологічні та уже встановлені етіопатогенетичні аспекти бронхіоліту, а також сучасні погляди до факторів ризику та прогнозу щодо розвитку рецидивних свистячих хрипів у дітей. На підставі аналізу тематичних джерел літератури автор акцентує увагу на невирішені на сьогодні питання щодо діагностичної цінності біологічних маркерів при бронхіоліті, що в цілому обґрунтовує актуальність та доцільність запланованих нею наукових досліджень. Слід зауважити, що при написанні розділу «Огляд літератури» дисертант опрацювала значну кількість – 306 сучасних зарубіжних та вітчизняних тематичних публікацій, а проведений нею детальний їх аналіз свідчить про професійну компетенцію здобувача.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено дані щодо дизайну дослідження, наведено клінічну характеристику обстежених хворих, застосовані методи клінічного і лабораторного обстеження пацієнтів, а також методи статистичного аналізу даних. Розділ викладено на 24 сторінках, містить 2 підрозділи, ілюстрований 10 таблицями та 4 рисунками.

Результати власних досліджень здобувач викладено у наступних трьох розділах дисертації, а також в обговоренні результатів дослідження.

Розділ 3 «Оцінка вмісту вітаміну D, васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, сироваткового клубоподібного білка (CC16) у крові дітей малюкового віку» містить 2 підрозділи, в яких здобувач наводить результати дослідження патогенетичного значення вітаміну D, васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, сироваткового клубоподібного білка (CC16) у сироватці крові дітей малюкового віку як хворих на бронхіоліт, так і здорових осіб.

Дисертантом встановлено зниження забезпеченості вітаміном D, а саме його недостатність, дефіцит у більшості обстежених осіб із бронхіолітом, особливо зі збільшенням віку хворих, при цьому рівень вітаміну D не залежав від групоформувальної ознаки у когорті дітей, хворих на бронхіоліт. Наведено результати вивчення характеру ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на бронхіоліт, за визначенням у сироватці крові VCAM-1. Матеріал розділу свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції при бронхіоліті, яка корелює із маркером пошкодження респіраторного епітелію – білком CC16, та асоціює з обтяженим алергологічним анамнезом хворих. Автором цілком обгрунтована доцільність визначення рівня VCAM-1 та білка CC16 у сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, з метою встановлення і корекції пошкодження респіраторного епітелію та ендотеліальної дисфункції. Зміст розділу викладено на 25-ти сторінках, ілюстрований 16 рисунками та 5 таблицями.

У четвертому розділі «Патогенетичне значення алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку», що містить 3 підрозділи, здобувач наводить результати дослідження патогенетичного значення алергічного запалення на підставі рівнів загального Ig E, ECP, EDN у сироватці крові дітей,

хворих на бронхіоліт. Отримані дані дозволили встановити діагностичну цінність кожного маркера з урахуванням обтяження алергологічного анамнезу. Розділ викладений на 29 сторінках, ілюстрований 19 рисунками та 6 таблицями.

Практичне значення дисертаційної роботи відображає розділ 5 «Аналіз ризику виникнення рецидивних свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі на основі моделей виживання. Прогноз ризику та очікуваного часу», в якому наведено результати та аналіз досліджень реконвалесцентів бронхіоліту шляхом проспективного спостереження. Даний розділ представляє науковий інтерес щодо встановлення автором предикторів ризику рецидивування свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі на основі математичної моделі (двопопуляційна мікст модель Вейбулла та генералізована Гамма модель). Розділ викладено на 23 сторінках, містить 4 таблиці та 11 рисунків.

У підсумку хочу відзначити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написані послідовно та докладно. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного розділу є коротке резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» автором поведено ґрунтовний підсумковий аналіз та інтерпретацію одержаних результатів роботи, обґрунтовано їх наукове та практичне значення, проведено аналітичне порівняння отриманих результатів з наявними відомостями інших дослідників із посиланнями на відповідні публікації вітчизняних та закордонних авторів. Основні результати проведених наукових досліджень представлено у висновках (їх шість), вони повністю відповідають запланованій меті та завданням дисертаційної роботи. Дисертантом також представлено практичні рекомендації щодо використання у практичній охороні здоров'я запропонованих діагностичних та прогностичних заходів у дітей, хворих на бронхіоліт.

Перелік цитованих джерел наукової літератури складається із 306 найменувань (з них 17 викладені кирилицею та 289 – латиницею) і оформлений згідно існуючих вимог. У додатках до дисертації надано відомості щодо наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та

наукових форумів, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; надано 6 актів впровадженень отриманих результатів у навчальний процес та у практичну діяльність; додаток «Програмні скрипти аналізу виживаності».

Отже, дисертація Оверчук Анастасії Андріївни за своїм змістом та структурою відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять на кафедрах педіатрії закладів вищої медичної освіти, під час написання фахових монографій, публікацій у наукових виданнях, а також у практичній роботі закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Оверчук Анастасії Андріївни заслуговує на позитивну оцінку. У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження: Так, можливо, дещо завеликим є загальний обсяг основного тексту 176 сторінок. На мою думку, перший висновок доцільно було викласти конкретніше і стисліше, присвятивши власним результатам. Прикметний «рецидивуючий» краще викласти як «рецидивний». Є поодинокі невдалі вирази та назви (таблиця 2.4, 2.7). Усі наведені зауваження мають технічний характер і носять ознаки побажань для врахування у подальших наукових роботах автора.

У процесі рецензування дисертації в плані наукової дискусії до автора виникли наступні запитання:

1. Який період дитячого віку охоплює обраний Вами малюковий вік, і чим зумовлений такий вибір?

2. Ви вивчали патогенетичні механізми гострого бронхіоліту, спираючись на окремі лабораторні маркери, зокрема вміст вітаміну D. Уточніть його патогенетичну роль у розвитку гострого бронхіоліту та його прогнозі.

3. Чим Ви пояснюєте достовірні вікові відмінності у сироватковому рівні вітаміну D (у грудному віці та старше 1 року), а також вікові девіації сироваткової концентрації васкулярної молекули адгезії-1 у хворих на бронхіоліт дітей?

4. Чому у хворих із вірусним бронхіолітом зростає сироваткова концентрація еозинофільних внутрішньоклітинних медіаторів алергічного запалення?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У тексті дисертації та у наукових публікаціях Оверчук Анастасії Андріївни не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism.com», рівень оригінальності рукопису дисертації становить 89,16 %, а зафіксовані окремі співпадиння стосуються термінології, посилань на наукову літературу або загальноновживаних фраз.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

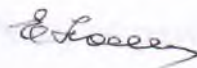
Вважаю, що дисертація Оверчук Анастасії Андріївни на тему: «Оптимізація діагностики бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної педіатрії – удосконалення діагностики та прогноз бронхіоліту на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показника ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, білка

СС16, вітаміну D, що є важливим, зважаючи на необхідність кваліфікованої та ефективної допомоги таким хворим.

За актуальністю теми, обсягом та методологічним рівнем проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням та повнотою висвітлення результатів дослідження в опублікованих працях дисертаційна робота 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 341 від 21 березня 2022 р., № 502 від 19 травня 2023 р. та № 507 від 3 травня 2024 р. і оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а автор дисертації Оверчук Анастасія Андріївна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Олена КОЛОСКОВА



Відпис *Колоскової*
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету

