

ВІДГУК

офіційного опонента, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Банадиги Наталії Василівни, завідувачки кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського 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.

Проблема бронхіоліту – є однією із важливих гострих патологій респіраторної системи у дітей перших двох років життя. Актуальність закладена ще й у тому, що перший епізод бронхіоліту може бути стартовим для повторних рекурентних свистячих хрипів / wheezing. Це викликає не лише труднощі діагностики, верифікації діагнозу, але й вибору адекватної терапії. З позицій етіопатогенезу бронхіоліт слід розглядати, як мультифакторіальне захворювання, де мають значення інфекційні агенти, дисбаланс імунної системи, виразність запального компонента (інфекційного, алергічного генезу), функціональні особливості органів дихання, тощо. З позицій клінічної медицини привертає особливу увагу те, що в перші два роки життя відбуваються інтенсивні процеси становлення імунної відповіді, зростають

функціональні резерви органів дихання, висока анаболічна активність обмінних процесів, інтенсивний ріст та розвиток дитини. Надзвичайно важливий також баланс вітаміну D з огляду на його множинні плеiotропні ефекти (в тому числі імуномодулюючий, протизапальний), що й мотивує зацікавленість у ефективній ante- та постнатальній профілактиці його дефіциту. Все це водночас вирізняє вразливість організму до патогенних впливів, а саме захворювання на бронхіоліт може порушити ці фізіологічні процеси з віддаленими несприятливими наслідками. Серед останніх - рекурентні свистячі хрипи / wheezing, які спостерігаються більше, а ніж в половини випадків після перенесеного бронхіоліту; та приблизно в третини хворих надалі реалізуються в бронхіальну астму. Тому прагнення дисертантки дослідити окремі сироваткові біомаркери, які можуть надати розуміння не лише патогенетичних механізмів при бронхіоліті, а також бути прогностичними критеріями розвитку рекурентних свистячих хрипів у дітей залишається актуальним. Таким чином, тема дисертації Оверчук А.А. є актуальною, а дане дослідження - своєчасним та адекватним запитам клінічної педіатрії на сучасному етапі.

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).

Дисертаційне дослідження виконане на високому науковому рівні, що доводиться предметним аналізом наукової літератури, використаних сучасних методів дослідження та високої якості представлених наукових результатів. Автор продемонструвала добре розуміння предмета дослідження, чітке формулювання наукової проблеми та застосування комплексного підходу до її вирішення.

Дисертація має вдалий дизайн дослідження, який об'єднує широкий спектр клінічних та лабораторних методів, що надалі забезпечило об'єктивні та достовірні результати. Особливо важливо відзначити системність та послідовність викладу матеріалу, логічність структури дослідження, а також застосування сучасних статистичних методів для аналізу отриманих даних, що підвищує наукову цінність роботи.

Результати дисертаційної роботи достатньо висвітлені у наукових публікаціях, що відповідає сучасним вимогам до наукових досліджень. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких: 5 статей опубліковано у наукових фахових журналах України (серед яких 4 включено до міжнародної наукометричної бази Scopus); 1 стаття опублікована в закордонному науковому журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази Scopus); 11 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій; отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Наукові публікації дисертантки висвітлюють основні положення дисертаційної роботи та підтверджують актуальність і достовірність її висновків.

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

Дисертаційне дослідження Оверчук Анастасії Андріївни на тему: «Оптимізація діагностики бронхіоліту та його прогноз у дітей малюкового віку» є новаторською в галузі вивчення респіраторної патології, а саме: пошуку біомаркерів прогнозування його перебігу.

Вперше в Україні проведено визначення еозинофільного нейротоксину в сироватці крові, як здорових дітей малюкового віку, так і при бронхіоліті.

Доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину, як

маркера алергічного запалення при бронхіоліті. Встановлено, що у 2 рази підвищений рівень еозинофільного нейротоксину у сироватці крові є характерним для дітей із обтяженим алергологічним анамнезом із високою чутливістю 94,1 % та специфічністю 80 %.

Вперше в Україні визначені референтні значення васкулярної молекули адгезії-1, сироваткового клубоподібного білка в сироватці крові здорових дітей малюкового віку.

Доповнено уявлення щодо ролі ендотелію в патогенезі бронхіоліту в дітей малюкового віку, а саме: встановлено, що рівень васкулярної молекули адгезії-1 у сироватці крові достовірно підвищений, при цьому у 2,97 рази є вищим у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом.

Встановлено, що рівень сироваткового клубоподібного білка у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт у 3,7 рази перевищує показник дітей контрольної групи ($p=0,0044$) та достовірно знижується у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом.

Виявлені вікові закономірності цих маркерів: рівень сироваткового клубоподібного білка достовірно знижується у дітей віком 1-2 роки; рівень васкулярної молекули адгезії-1 достовірно підвищується у дітей віком 1-2 роки.

Встановлено, що рівень загального IgE в сироватці збільшується, як із віком дітей, хворих на бронхіоліт, так і у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом.

Доповнено наукові дані про особливості алергічного запалення при бронхіоліті та значення його окремих маркерів щодо ризику розвитку рецидивуючих хрипів у дітей в наступному.

Уточнено наукові дані щодо патогенетичного значення рівня вітаміну D у

сироватці крові дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт, який характеризується переважанням його недостатності.

Виявлено, що факторами ризику низького рівня вітаміну D при бронхіоліті є: вік (серед дітей віком від 1 до 2 років рівень вітаміну D був вірогідно нижчим, ніж у дітей віком 2-12 місяців життя); обтяжений алергологічний анамнез.

Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність використання двопопуляційної моделі Вейбулла щодо оцінки ризику розвитку рекурентних свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі. Встановлено виключно важливе значення рівня еозинофільного нейротоксину в сироватці крові для створення прогнозу щодо розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Таким чином, дисертаційне дослідження є актуальним та має значну наукову новизну. Запропоновані нові підходи до діагностики та прогнозу повторних свистячих хрипів у дітей із перенесеним бронхіолітом, що оптимізує ведення таких пацієнтів та підвищить якість їх життя.

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

Дисертаційне дослідження ґрунтується на комплексному аналізі сучасних наукових публікацій, клінічних спостережень та використанні доказових методів діагностики бронхіоліту в дітей. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані в роботі, є науково обґрунтованими, оскільки базуються на достатній вибірці пацієнтів, ретельному статистичному аналізі та застосуванні об'єктивних методів діагностики.

У дисертації використаний послідовний метод дослідження, який включав такі етапи:

- вивчення та аналіз наукової медичної літератури щодо проблеми бронхіоліту;
- етап ретроспективного клініко-анамнестичного аналізу 238 карт стаціонарних хворих із бронхіолітом;
- етап клінічного дослідження включав обстеження 92 дітей, віком від 2 місяців до 2 років;
- дослідження лабораторних маркерів, зокрема, еозинофільного катіонного білка, еозинофільного нейротоксину, загального Ig E в сироватці крові з метою оцінки алергічного запалення;
- визначення маркерів ушкодження бронхіолярного епітелію – сироваткового клубоподібного білка;
- дослідження патогенетичної ролі показника ендотеліальної дисфункції - васкулярна молекула клітинної адгезії-1 у сироватці крові при бронхіоліті та у розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей;
- вивчення статусу та вмісту вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт, та його значення у ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів;
- етап лонгітюдного дослідження (48 дітей);
- визначення прогностичної та діагностичної цінності маркерів алергічного запалення, прогностичних критеріїв розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей малюкового віку, хворих на бронхіоліт.

Такий багатоетапний підхід забезпечує достовірність та відтворюваність отриманих результатів, що є важливим критерієм наукової обґрунтованості дослідження.

Результати дослідження отримані на основі аналізу значної кількості клінічних випадків бронхіоліту у дітей, що дозволило сформувати репрезентативну вибірку та забезпечити статистичну достовірність висновків:

- встановлені відмінності досліджуваних маркерів при бронхіоліті залежно від обтяженого алергологічного анамнезу. Зокрема, рівень васкулярної молекули адгезії-1 у сироватці крові у 2,97 рази є достовірно вищим у дітей, хворих на бронхіоліт, із обтяженим алергологічним анамнезом;

у дітей, хворих на бронхіоліт без обтяженого алергологічного анамнезу середній рівень клубоподібного білка у сироватці крові був у 1,8 рази достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на бронхіоліт із обтяженим алергологічним анамнезом;

рівень вітаміну D у сироватці крові дітей, хворих на бронхіоліт з обтяженим алергологічним анамнезом був нижчим та залежав від віку пацієнта;

- узагальнено, що рівень еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину у сироватці крові залежить від наявності обтяженого алергологічного анамнезу дітей з бронхіолітом; при цьому визначений пороговий рівень еозинофільного нейротоксину ($\leq$ або >7 нг/мл), який, за результатами двопопуляційної моделі Вейбулла, визначає параметри достовірного прогнозу щодо ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів;

- створена та апробована двопопуляційна мікст модель виживання Вейбулла вказує, що рівень еозинофільного нейротоксину у сироватці крові виявився суттєвим маркером для створення прогнозу у дітей як із високим, так і з дуже низьким ризиком розвитку рецидивуючих свистячих хрипів.

Усі висновки, зроблені автором, логічно впливають із отриманих результатів і є добре обґрунтованими. Вони узгоджуються з даними міжнародних досліджень у сфері педіатрії, що підтверджує їхню наукову достовірність. Особливо важливим є те, що отримані дані мають практичне значення, а висновки не лише узагальнюють результати дослідження, але й пропонують шляхи їх застосування в реальній клінічній практиці.

Практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, є логічним продовженням проведеного дослідження і можуть бути використані в медичній практиці. Зокрема:

- рекомендовано визначати рівень еозинофільного нейротоксину у дітей, хворих на бронхіоліт для достовірного прогнозу ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів;
- обґрунтована доцільність враховування анамнестичних факторів (обтяжений алергологічний анамнез, штучне вигодовування, пасивне тютюнопаління); визначення рівня IgE, клубоподібного білка у сироватці крові для визначення ризику розвитку рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом.

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

Дисертаційне дослідження Оверчук А.А. виконане на високому науковому рівні та повною мірою відповідає поставленим завданням. Автор продемонструвала глибоке розуміння предмета дослідження, володіння сучасними методологічними підходами та здатність до критичного аналізу наукової інформації.

Здобувач показала високий рівень виконання наукового завдання та володіння методологією дослідження. Опрацювання великого масиву (306 публікацій) наукової літератури, критичний аналіз джерел, застосування сучасних методів діагностики та статистики свідчать про глибоку підготовку автора. Робота виконана на високому рівні, а отримані результати є науково обґрунтованими, достовірними та практично значущими.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Оверчук А.А. має високу теоретичну та практичну значущість. Теоретичні положення дослідження доповнюють сучасні знання про перебіг та прогноз бронхіоліту у дітей. Отримані результати дають підстави

рекомендувати лікарям визначати рівень еозинофільного нейротоксину в сироватці крові з метою прогнозування у дітей рекурентних свистячих хрипів. Водночас створена двопопуляційна модель Вейбулла допоможе оцінити ризик рекурентних свистячих хрипів після перенесеного бронхіоліту.

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.

Таким чином, дисертація є не лише вагомим науковим дослідженням, а й має безпосереднє практичне застосування, що сприяє покращенню діагностики та прогнозу бронхіоліту в дітей.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота має традиційну структуру у відповідності до вимог МОН України. Робота складається із з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Дисертація викладена державною мовою на 240 сторінках друкованого тексту.

У **вступі** відображена актуальність теми, чітко сформульовані мета та прописані завдання дослідження, що визначають структуру та дизайн роботи.

Перший розділ «Значення вітаміну D, васкулярної молекули клітинної адгезії – 1 (vcam-1), білка cc16 та маркерів алергічного запалення для діагностики та прогнозу бронхіоліту у дітей малюкового віку» (Огляд літератури) містить 5 підрозділів. Автор аналізує сучасні підходи до розуміння

етіопатогенезу бронхіоліту, фактори ризику повторних свистячих хрипів, інформативність окремих лабораторних маркерів. При цьому акцентує увагу на неоднорідності наукових підходів та необхідності пошуку чітких та уніфікованих критеріїв рекурентних свистячих хрипів, обумовлених перенесеним бронхіолітом. Розділ написаний логічно, наведений аналіз акцентує необхідність подальшого наукового пошуку.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» охоплює 3 підрозділи, що несуть інформацію про дизайн дослідження, подано клінічні характеристики досліджуваних груп, що забезпечує репрезентативність вибірки. Ретельно описано методи дослідження та їх обґрунтування, а також методологію статистичної обробки даних.

У **розділі 3** «Оцінка вмісту вітаміну D, васкулярної молекули клітинної адгезії – 1, сироваткового клубоподібного білка (сcl6) у сироватці крові дітей малюкового віку» дисертант аналізує результати забезпеченості організму дітей із бронхіолітом вітаміном D в різні вікові періоди, із врахуванням особливостей анамнезу. Ретельно проаналізовані значення васкулярної молекули клітинної адгезії – 1 в досліджуваних групах, із врахуванням віку, анамнестичних даних. Аналогічний ретельний аналіз стосується визначення сироваткового клубоподібного білка, при цьому отримані результати мотивують застосовувати цей параметр, як додатковий доказ пошкодження епітелію дихальних шляхів.

Розділ 4 «Патогенетичне значення алергічного запалення при бронхіоліті у дітей малюкового віку» розкриває підходи до оцінки участі маркерів алергічного запалення (загального IgE крові, еозинофілів, еозинофільного катіонного білка, еозинофільного нейротоксину) при бронхіоліті у дітей. Неоднорідні значення IgE, еозинофілів в крові в обстежених пацієнтів мотивували до пошуку інших інформативних маркерів.

Досліджена роль еозинофільного катіонного білка сироватки крові, яка демонструє його високу чутливість (88,2%) та низьку специфічність у дітей із обтяженим алергологічним анамнезом. Вище згадане мотивує до подальшого пошуку специфічних та чутливих тестів. Визначення рівня еозинофільного нейротоксину в сироватці крові не встановило залежності від віку та статі хворих на бронхіоліт. Однак, рівень еозинофільного нейротоксину в сироватці крові пацієнтів залежав від наявного обтяженого алергологічного анамнезу. Зокрема, чутливість визначення еозинофільного нейротоксину становила – 94,1%, а специфічність – 80% у хворих із обтяженим алергологічним анамнезом. Проведений кореляційний аналіз досліджуваних показників не встановив залежності належної сили.

Розділ 5 «Аналіз ризику виникнення рецидивуючих свистячих хрипів у дітей із бронхіолітом в анамнезі на основі моделей виживання. Прогноз ризику та очікуваного часу» висвітлює обсяг обстежень 48 дітей (29 пацієнтів із рекурентним wheezing та 19 практично здорових осіб). Наведені 6 гіпотез ймовірного виникнення рекурентних бронхообструкцій; для аналізу вибрані три моделі Вейбулла. Розділ містить детальну характеристику тестування обраних гіпотез, наведені математичні формули для оцінки індивідуального розвитку рекурентних свистячих хрипів в певний момент часу. Важливо, що наведені приклади застосування формул та їх інтерпретація.

Аналіз й узагальнення результатів дослідження. Розділ побудований на принципі динамічного та порівняльного аналізу з підсумком отриманих результатів в інших дослідженнях. Вбачається доцільним навести конкретне клінічне спостереження хворого з бронхіолітом та продемонструвати, як працюють запропоновані біомаркери в реальній ситуації.

Сформульовано шість висновків, які узагальнюють отримані результати та підтверджують виконання всіх поставлених завдань.

Практичні рекомендації доцільні, написані у простій, доступній формі з урахуванням отриманих здобувачем даних, що можуть значно підвищити ефективність медичного супроводу дитини після перенесеного бронхіоліту.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження доцільно використовувати у клінічній практиці для вдосконалення діагностично-прогностичних алгоритмів бронхіоліту у дітей. Також матеріали роботи можуть бути корисними для подальших наукових досліджень та у навчальному процесі підготовки лікарів-педіатрів, дитячих пульмонологів, дитячих алергологів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Оверчук А.А. виконана на високому науковому рівні, проте є кілька незначних зауважень, які не впливають на важливість дослідження, але можуть бути враховані у подальшій науковій діяльності здобувача:

- доцільно було вказати не лише тип вигодування у хворої дитини, але й вказати його тривалість (зокрема природнього чи змішаного), оскільки надалі Ви штучне годування відносите до факторів ризику несприятливого перебігу бронхіоліту;
- в роботі дуже деталізовані програмні скрипти, використані моделі та водночас вони містяться в додатках, посилання на останні були б достатніми, що зменшило б обсяг дисертації;
- у тексті дисертації є окремі стилістичні неточності та описки, що могло б бути вдосконалено шляхом більш ретельного редагування.

Зазначені зауваження не є суттєвими, не впливають на її зміст та не знижують загальну наукову цінність роботи.

В розрізі наукової дискусії хочу почути думку здобувача на наступні запитання:

1. Уточніть, будь ласка, що саме визначало обтяжений алергологічний анамнез у дітей групи порівняння, оскільки лише у 21,2% пацієнтів мав місце atopічний дерматит.
2. Скажіть, будь ласка, чи може визначення еозинофільного нейротоксину в сироватці крові бути маркером для проведення первинної профілактики алергічної патології?
3. Як на Вашу думку, перенесений бронхіоліт у дитини із обтяженим генетичним або власним алергологічним анамнезом, потребує раннього втручання з метою попередження рекурентного wheezing?

Який алгоритм діагностично-лікувальних дій ?

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 співпадіння стосуються термінології, посилань на наукову літературу або загальноновживаних фраз.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Оверчук А.А. на тему «Оптимізація прогнозування перебігу тяжкості пневмонії у дітей різного віку» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що має наукову новизну, теоретичну та практичну значущість. 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
факультету післядипломної освіти
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Наталія БАНАДИГА