

## ВИСНОВОК

**ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ  
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ  
аспіранта кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб  
Буковинського державного медичного університету Буринюк-Глов'як  
Христини Петрівни на тему «Клінічно-параклінічні особливості регуляції  
фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну  
астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними  
препаратами», поданого на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 228 – Педіатрія.**

**Керівник структурного підрозділу:** д.мед.н., професор Іващук О.І.

**Рецензенти:** д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д.

д.мед.н, доцент Іванова Л.А.

При попередній експертизі дисертації аспіранта кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету Буринюк-Глов'як Х.П. на тему «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія, поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії *рецензенти:* доктор медичних наук, професор Тодоріко Лілія Дмитрівна та доктор медичних наук, доцент Іванова Лорина Алімівна, на підставі вивчення матеріалів наукових публікацій та рукопису дисертації, а також результатів проведеного 14.06.2021 р. фахового семінару, дійшли наступного висновку:

**1. Актуальність теми дисертації.** Проблемою світового виміру залишається бронхіальна астма (БА). З понад 300 млн осіб, що страждають на цю недугу у світі, з яких помирають кожного року майже 250 тис. осіб. Згідно статистичних даних, оприлюднених нещодавно, у світі на БА хворіє більше

300млн. населення і ця цифра постійно зростає. За даними офіційної статистики, наведеної у звіті ВООЗ (2019), поширеність БА у світі становить 3-14 %, тоді як рівень визначеності діагнозу серед населення - на межі 4,5 %. Водночас поширеність БА за наявності свистячого дихання, основного клінічного маркера захворювання, була майже вдвічі вищою. За оцінкою спеціалістів, БА також є найпоширенішою алергопатологією у дітей шкільного віку та відноситься не тільки до медичної, а й до соціальної проблеми, оскільки, дане захворювання являється частою причиною великої кількості пропусків занять у школі, знижує соціальну адаптацію та якість життя школярів, а також може призвести до інвалідизації.

Найбільш ефективними в лікуванні БА за рекомендацією GINA вважаються інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які запобігають розвитку загострення, покращують роботу легень та якість життя пацієнтів, зменшують потребу у госпіталізації та смертність. Проте, до сьогодні залишаються актуальними проблеми з безпекою при застосуванні високих доз ІГКС.

Вплив ІГКС на фосфорно-кальцієвий та вуглеводневий обміни у дітей є ключовими питаннями негативного впливу глюкокортикоїдів, особливо при застосуванні високих доз ІГКС, проте не низьких та середніх. Вважається, що індуковане глюкокортикоїдами посилення активності остеокластів та пригнічення функції остеобластів, що призводить до резорбції кісток, впливає на ріст і кістковий метаболізм.

Показаний ефект гіпофункції ниркових залоз у результаті пригнічення ендокринної осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, який відмічається навіть при застосуванні помірних доз інгаляційних стероїдів та зберігається впродовж року після припинення терапії.

Сучасні дослідження клінічної і прогностичної ролі імунологічних маркерів хронічних захворювань, з точки зору накопичення автоантитіл, є доволі перспективними, зокрема, при таких захворюваннях як цукровий діабет I типу, оскільки дозволяють на доклінічному етапі спрогнозувати дебют захворювання.

Виходячи з вище викладеного, дослідження впливу високодозового та/або тривалого лікування препаратами ІГКС на фосфорно-кальцієвий і вуглеводневий обмін у дітей є актуальним, важливим і до кінця не дослідженим завданням сучасної наукової і практичної педіатрії.

## **2. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

На підставі всебічного аналізу результатів комплексного обстеження дітей з персистувальною формою бронхіальної астми отримано науково обґрунтоване нове рішення актуальної задачі педіатрії покращення та персоніфікація менеджменту захворювання на підставі аналізу показників вуглеводневого обміну, маркерів фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляції залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Пріоритетним є отримане наукове підтвердження формування порушеної толерантності до глюкози у хворих, які отримують високі дози іГКС порівняно до дітей, яким використовують низькі дози даних середників.

Уперше показано, що незалежно від кумулятивної дози іГКС, існує статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем постпрандіальної гіперглікемії та концентрацією IgIns у сироватці крові, що значно розширює погляди на побічний вплив даних препаратів на обмін глюкози.

Отримано нові дані щодо значущості 25-гідроксихолекальциферолу (вітаміну D) у хворих, які отримують у складі базисного лікування препарати іГКС а також дані, які свідчать про напруженість і виснаження регуляції фосфорно-кальцієвого обміну прищитовими залозами.

## **3. Теоретичне значення результатів дослідження.**

Показане зростання ризику необхідності у високих дозах іГКС у дітей, які на першому році життя вигодовувалися штучними замінниками грудного молока, були носіям В(III) групи крові за АВ0-системою, за наявності в дітей фенотипу астми раннього дебюту, а також при змішаній формі захворювання. За сумарної тривалості використання іГКС упродовж 3 років і більше у хворих, які у 45,8% мали А(II) групову приналежність крові, у чотири рази частіше траплялися клінічні ознаки полівалентної алергії, а також зростали шанси тяжкого

персистування астми, коморбідності з алергічним ринітом та необхідності у призначенні обсягу базисного лікування у межах 3-ї сходинки за GINA.

Установлено, що порушення засвоєння глюкози у вигляді рівня післяпрандіальної глікемії  $>5,5$  ммоль/л має місце у всіх хворих на тлі високих доз іГКС зі збереженням ризику даної події при повторному обстеженні перед випискою зі стаціонару, що асоціювало із перевищенням допустимого рівня вмісту антитіл до інсуліну в сироватці крові.

У роботі показано, що на тлі застосування високих доз іГКС у складі базисної терапії астми у дітей зростає ризик гіперкальціємії та кальційурії при зниженні сироваткового вмісту вітаміну D та паратгормону а також, тривале застосування іГКС супроводжується статистично значущим зменшенням вмісту вітаміну D у крові.

#### **4. Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі проведеного кластерного аналізу розширено наукові уявлення про фенотипову неоднорідність БА, зокрема, з огляду на відповідь на препарати іГКС у складі базисної терапії, а також й особливості кальцій-фосфорного та вуглеводного обміну та їх регуляцію.

Визначено ряд клінічних і параклінічних чинників ризику зростання потреби в інгаляційних ГКС препаратах, що дозволяє виокремити групу ризику хворих та своєчасно внести корективи у тактику їх лікування.

Застосування способу прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей (патент № 124386 UA МПК А61В 5/0205, БДМУ. – №u20109596; заявл. 02.10.2017, опубл. 10.04.2018, бюл.№7) дозволить персоналізувати призначену протизапальну та швидко-допоміжну терапію, уникати життєво небезпечних ускладнень при нападах БА, при цьому запобігати поліпрагмазії, що дозволить досягти як медичного, так соціального та економічного ефекту.

Доведено необхідність у контролі показників обміну глюкози, кальцію та фосфору, а також автоантитіл до інсуліну, вітаміну D та паратгормону, що оптимізує менеджмент астми та покращить якість життя хворих.

#### **5. Проведення біомедичної експертизи дисертаційного**

## **дослідження.**

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України проведено біоетичну експертизу щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участі людини, схвалено формуляр інформованої згоди та карту обстеження пацієнта. При виконанні роботи автор керувався принципами біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р., про що свідчить висновок Комісії з питань біомедичної етики БДМУ, зроблений на підставі аналізу рукопису дисертації та заповнених інформованих згод пацієнтів (протокол №8 від 15.04.2021 р.).

## **6. Обґрунтованість та вірогідність основних наукових положень, висновків.**

У роботі використані стандартні і високоінформативні сучасні методи дослідження. Аналізу піддано достатню кількість клінічного матеріалу. Отримані в цифровому значенні результати піддані статистичній обробці за сучасними методиками. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на матеріалі багатofакторного аналізу клінічного дослідження та лікування хворих.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи дискримінантний і однофакторний дисперсійний аналіз, кореляційний аналіз та проведена статистична обробка отриманих даних на персональному комп'ютері в програмі Statistica-v.8.0 (StatSoft, USA), що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

**7. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним** і полягає в самостійній розробці основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми. Особисто автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації. Здобувач самостійно аналізувала дані історії хвороб дітей, хворих на БА, створила клінічні групи порівняння, проводила комплексне обстеження а також брала участь у визначенні лабільності бронхів, заборі крові для дослідження, проведенні внутрішньо шкірних алергопроб. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації. Самостійно здійснювалася підготовка матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації, аналіз та узагальнення, впровадження у навчальний процес та клінічну практику. У наукових розробках, що висвітлені у статтях, опублікованих спільно із співавторами, участь здобувача є визначальною і полягає у проведенні літературного пошуку, клінічних, інструментальних, лабораторних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих даних та формулюванні висновків. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було.

**8. Кількість наукових публікацій за темою дисертації; повнота опублікування результатів дисертації; особистий внесок здобувача до наукових публікацій, опублікованих зі співавторами..**

Основні положення дисертації опубліковані в 19 наукових працях, із них - 2 статті у фахових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 2 статті – в закордонних виданнях, 13 тез доповідей та один патент на корисну модель.

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Буринюк-Глов'як ХП, Колоскова ОК. Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):47-51.  
doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126>

2. Буринюк-Глов'як ХП, Ортеменка ЄП. Ретроспективна оцінка впливу тривалого застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів на фізичний розвиток хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків. Science Rise: Medical Science. 2019;6:26-31. doi: [10.15587/2519-4798.2019.185635](https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.185635)

3. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Buryniuk-Glovyak K, Korotun O, Shchudrova T. Clinical and spirometric features of bronchial asthma in schoolchildren depending on the different regimens of basic anti-inflammatory therapy. Wiad Lek. 2020;73(1):31-5. doi: [10.36740/WLek202001105](https://doi.org/10.36740/WLek202001105)

4. Koloskova O, Bilous T, Bilyk G, Korotun O, Buryniuk Glovjak K, Dikal M. Peculiarities of Clinical Effectiveness of the Anti-Inflammatory Treatment in Childhood Asthma Depending On Airway Remodeling Risk. International Journal of Medical Science and Innovative Research. 2018;3(5):214-22.

5. Shakhova O, Buryniuk-Glovyak K, Lobanova T. Peculiarities of Bronchial Hyperactivity in Children with the Phenotype of Late Onset Asthma Depending On Acetylation Status. International Journal of Medical Science and Innovative Research. 2018;3(6):245-51.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Буринюк-Глов'як ХП, Мислицька ГО. Особливості перебігу нападів бронхіальної астми у дітей за різної схеми базисного протизапального лікування. В: Матеріали V Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу

студентів та молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. ВІМСО Journal. 2018;2018:293.

2. Buryniuk-Golovyak KP. Peculiarities of bronchial asthma treatment in children with comorbid chronic allergic rhinitis. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют11,13,18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 304.

3. Буринюк-Глов'як ХП. Щодо можливої участі процесів ремоделінгу бронхів у коморбідному перебігу бронхіальної астми і алергічного риніту у дітей шкільного віку. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів та молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:318.

4. Колоскова ОК, Білоус ТМ, Буринюк ХП, Микалюк ЛВ, Копчук ТГ. Проблеми менеджменту бронхіальної астми за коморбідного перебігу з хронічним алергічним ринітом. В: Матеріали II Конгресу дитячих оториноларингологів України з міжнародною участю Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2018 Жов 12-13; Київ. Київ; 2018, с. 26-7.

5. Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції окремих гормонів у дітей шкільного віку хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю захворювання. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 283.

6. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП, Гарас МН. Імунологічні характеристики фенотипу тяжкої бронхіальної астми у дітей. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;13(3):25-6.

7. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. До питання регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу на тлі базисного лікування глюкокортикостероїдами хворих на бронхіальну астму дітей. В: Матеріали наук.-практ.конф. з міжнар.



участю Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей; 2019 Жов17-18; Чернівці. Київ; 2019.

8. Бурынюк-Глов'як КП. Значение содержания кальция и глюкозы а также кортизол-продуцирующей функции надпочечников, в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы, у детей школьного возраста. In:XXII International scientific and practical conference Theoretical foundations for the implementation and adaptation of scientific achievements in practice; 2020 Jun22-23; Helsinki, Finland. Helsinki; 2020, p. 132-4.

9. Колоскова ОК, Бурынюк-Глов'як ХП, Крецу НМ. Особливості персистування бронхіальної астми у школярів залежно від кортизол-продукуючої функції надниркових залоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(2):128-133.doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100600

10. Колоскова ОК, Бурынюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції кальцієвого гомеостазу школярів, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням базисної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдними препаратами.In: International scientific and practical conference New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine; 2020 Sep 25-26; Lublin, Poland.Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing»; 2020,p. 105-9.doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.29>

11. Buryniuk-Glovyak KP. Glycemia regulation and glycemic type in children suffering from bronchial asthma. В: Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 264.

*Наукові праці, які додатково засвідчують результати дисертації:*

1. Колоскова ОК, Бурынюк-Глов'як ХП. Особливості кортизол-продукувальної функції наднирників, у дітей шкільного віку, хворих на персистувальну бронхіальну астму. In:4th International ScientificConference, Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2018 Dec28; Stuttgart, Germany. Stuttgart: ORT Publishing and The Center for Scientific Research; 2018, 122-30.

2. Колоскова ОК, Буринюк-Глов'як ХП. Особливості регуляції обміну глюкози у хворих на персисту вальну бронхіальну астму школярів. In: 5<sup>th</sup> International conference Science and society; 2018 Jun 15; Hamilton, Canada. Hamilton: Accent Graphics Communications & Publishing; 2018, p. 293-307.

3. Колоскова ОК, Тарнавська СІ, Буринюк-Глов'як ХП, Крецу НМ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику тяжких нападів бронхіальної астми у дітей. Патент України № 124386. 2018 Кві 10.

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в праці, опубліковані зі співавторами, є основним.

**9. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі.** Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Буринюк-Глов'як Х.П. на тему «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (99%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

**10. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** Принципових недоліків щодо змісту і оформлення дисертації немає. Окремі технічні та

стилістичні зауваження не носять принципового характеру та не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

**11. Відповідність дисертації п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи» Постанови Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».**

Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертаційна робота Буринюк-Глов'як Х.П. на тему «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами» є завершеною, особисто виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук – педіатрія: підвищення ефективності протизапального лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку через вивчення показників вуглеводневого обміну, маркери фосфорно-кальцієвого обміну та їх регуляцію залежно від обсягу і тривалості базисного протизапального лікування препаратами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

### **Висновок**

За актуальністю теми, науковим та методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням і повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Буринюк-Глов'як Х.П. на тему «Клінічно-параклінічні особливості регуляції фосфорно-кальцієвого та вуглеводневого обміну, у хворих на бронхіальну

астму дітей, на тлі базисної терапії глюкокортикостероїдними препаратами» відповідає п.10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія та рекомендується до захисту.

**Керівник структурного підрозділу**

д.мед.н., професор



О.І. Іващук

**Рецензенти:**

Завідувач кафедри фтизіатрії  
та пульмонології

Буковинського державного  
медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Л.Д. Тодоріко

Професор кафедри педіатрії  
та дитячих інфекційних хвороб  
Буковинського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, доцент

Л.А. Іванова

14 червня 2021 року