

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ЗВО кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету Годованець Юлії Дмитрівни на дисертаційну роботу «Оптимізація ранньої діагностики та катamnестичного спостереження передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.164, яка створена згідно до наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 55 від 27 березня 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 9 від 26 березня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації ВЛАСЕНКО ВІКТОРІЇ ОЛЕКСАНДРІВНИ на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Проблема гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей залишається однією з провідних у сучасній неонатології та педіатрії, що обумовлено високою частотою передчасних пологів і значним внеском перинатального ураження головного мозку у структуру неонатальної захворюваності та інвалідизації. Актуальність даної проблеми визначається не лише складністю ранньої діагностики, але й значною варіабельністю клінічних проявів, які часто є малоспецифічними та не відповідають ступеню морфологічних змін, виявлених за допомогою нейровізуалізаційних методів.

Сучасні підходи до діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку передбачають комплексне використання клінічної оцінки, нейровізуалізації та електрофізіологічного моніторингу, однак навіть за умов їх застосування частина ушкоджень залишається субклінічною або діагностується із запізненням. Це обмежує можливості раннього прогнозування та своєчасного

втручання, що, у свою чергу, визначає необхідність пошуку нових, більш чутливих і специфічних діагностичних підходів.

У цьому контексті особливого значення набуває вивчення нейроспецифічних біомаркерів, зокрема убіквітин карбокси-термінальної гідролази L-1 (UCH-L1) та нейрофіламентів легких ланцюгів (NEFL), які відображають ранні патогенетичні ланки ушкодження нейронів та аксонів і можуть бути перспективними інструментами для ранньої діагностики та прогнозування неврологічних наслідків. Важливим є також встановлення їх взаємозв'язку з показниками психомоторного розвитку дітей у катамнезі, що дозволяє оцінити довготривалий вплив перинатального ураження головного мозку.

Недостатня кількість комплексних системних досліджень, присвячених ранній діагностиці гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку та прогнозуванню розвитку віддалених наслідків зумовлює зростання актуальності цієї проблеми. Її вирішення має важливе значення для зниження рівня захворюваності та інвалідизації дитячого населення України. Отже, дисертаційна робота Власенко Вікторії Олександрівни є актуальною та має вагомe наукове і практичне значення.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Інноваційні підходи до ранньої діагностики, лікування, реабілітації та прогнозування соматичної патології у дітей» (Державний реєстраційний номер 0125U003697). 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 17 наукових праць, серед яких: 6 статей опубліковано у наукових фахових журналах України (серед яких 5 включено до міжнародної наукометричної бази Scopus); 8 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій; отримано 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір.

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

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

Дисертаційне дослідження Власенко Вікторії Олександрівни на тему: «Оптимізація ранньої діагностики та катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку» виконане на сучасному науково-практичному рівні.

На основі комплексного аналізу анамнестичних даних, особливостей перебігу гестації та пологів, а також результатів катамнестичного спостереження розширено уявлення про фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення UCH-L1 як біомаркера нейронального ушкодження при гіпоксично-ішемічному ураженні головного мозку у передчасно народжених дітей. Встановлено, що підвищення рівня UCH-

L1 виявляється у переважній більшості обстежених новонароджених незалежно від ступеня тяжкості захворювання та асоціюється зі зростанням тяжкості патологічного процесу. Встановлено, що рівень UCH-L1 у сироватці крові понад 172,65 пг/мл має діагностичне значення для виявлення внутрішньошлункових крововиливів у передчасно народжених дітей.

Вперше в Україні доведено патогенетичне значення NEFL як біомаркера аксонального ушкодження у передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку. Показано, що зі зростанням тяжкості захворювання достовірно підвищується рівень NEFL, який перевищує показники здорових новонароджених. Встановлено, що рівень NEFL понад 44,85 пг/мл має діагностичне значення для виявлення перивентрикулярної лейкомаляції.

Виявлено, що маса тіла при народженні менше 1500 г, гестаційний вік менше 32 тижнів, наявність неонатального сепсису та проведення інвазивної штучної вентиляції легень тривалістю 7 і більше діб є факторами ризику несприятливого нейророзвиткового прогнозу у передчасно народжених дітей із тяжким гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку.

Вперше в Україні проведено комплексну оцінку прогностичної цінності рівнів біомаркерів UCH-L1 та NEFL у ранньому неонатальному періоді щодо формування затримки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у передчасно народжених дітей на першому році життя.

Обґрунтовано доцільність включення визначення біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові до комплексного діагностично-прогностичного алгоритму раннього виявлення гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Показано, що їх використання у поєднанні з клінічною оцінкою та нейросонографією підвищує точність стратифікації ризику розвитку несприятливих віддалених наслідків.

Отримані результати обґрунтовують доцільність включення до програми катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей оцінки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс упродовж першого року життя з метою раннього виявлення його порушень.

Таким чином, дисертаційне дослідження є актуальним, має значну наукову новизну та практичну цінність. Запропоновані підходи до ранньої діагностики та прогнозування гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей дозволяють оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів та сприятимуть покращенню їх нейророзвиткових результатів.

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

Дисертаційне дослідження ґрунтується на комплексному аналізі сучасних наукових джерел, результатах клінічного спостереження передчасно народжених дітей та застосуванні сучасних лабораторних і інструментальних методів дослідження. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані в роботі, є науково обґрунтованими, оскільки базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу, ретельному статистичному аналізі та використанні об'єктивних діагностичних критеріїв.

У дисертації застосовано послідовний, багатоетапний дизайн дослідження, який включав:

- вивчення та аналіз сучасної наукової медичної літератури, метааналізів та клінічних рекомендацій щодо проблеми гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей;
- клініко-лабораторний етап, що включав клінічне обстеження новонароджених, проведення лабораторних досліджень із визначенням нейроспецифічних біомаркерів (UCH-L1, NEFL), а також інструментальних методів обстеження;
- етап катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми протягом першого року життя з оцінкою психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс у ключові вікові періоди;
- статистичний та аналітичний етап із використанням сучасних методів обробки даних.

Такий комплексний підхід забезпечує високу достовірність отриманих результатів, їх відтворюваність та відповідність сучасним вимогам доказової медицини.

Результати дослідження отримані на основі аналізу клінічних, лабораторних та катамнестичних даних передчасно народжених дітей, що дозволило сформуванню репрезентативну вибірку та забезпечити статистичну значущість висновків:

- розширено уявлення про фактори ризику розвитку тяжких форм гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку; доведено, що плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку, пролабування навколоплідних оболонок, гестаційний вік < 28 тижнів, маса тіла < 1000 г та тривалість ШВЛ > 7 діб достовірно асоціюються із підвищеним ризиком тяжкого перебігу;
- вперше в Україні визначено референтні значення біомаркерів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові здорових новонароджених;
- встановлено, що рівень UCH-L1 є чутливим маркером нейронального ушкодження, підвищується у більшості дітей із ГІУ головного мозку та корелює зі ступенем тяжкості патологічного процесу;
- доведено, що рівень NEFL відображає аксональне ушкодження та достовірно зростає зі збільшенням тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження;
- виявлено фактори ризику несприятливого нейророзвиткового прогнозу (маса тіла < 1500 г, гестаційний вік < 32 тижнів, неонатальний сепсис, тривала інвазивна ШВЛ);
- проведено оцінку прогностичної цінності біомаркерів UCH-L1 та NEFL щодо формування затримки психомоторного розвитку у дітей першого року життя;
- обґрунтовано доцільність їх включення до комплексного діагностично-прогностичного алгоритму.

Усі висновки, зроблені автором, логічно випливають із отриманих результатів, є статистично підтвердженими та узгоджуються з сучасними даними літератури. Важливим є те, що результати дослідження мають не лише теоретичне, але й практичне значення.

Практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, є логічним продовженням проведеного дослідження та можуть бути впроваджені у клінічну практику, зокрема:

- рекомендовано визначення рівнів UCH-L1 та NEFL у сироватці крові передчасно народжених дітей для ранньої діагностики та стратифікації ризику гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку;
- доцільним є використання порогових значень біомаркерів для раннього виявлення внутрішньошлуночкових крововиливів та перивентрикулярної лейкомаляції;
- обґрунтовано необхідність урахування перинатальних факторів ризику при формуванні прогнозу;
- рекомендовано включення оцінки психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс до програми катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей протягом першого року життя.

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

Дисертаційне дослідження Власенко В.О. 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 (290 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.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Власенко В.О. має високу теоретичну та практичну значущість. Теоретичні положення дослідження доповнюють сучасні знання про перебіг та віддалені наслідки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей. Отримані результати дають підстави рекомендувати лікарям визначати рівень UCH-L1 та NEFL в сироватці крові з метою ранньої діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України; кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України; у лікувальну роботу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної ради», КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, КП «Хмельницька міська дитяча лікарня», КП «Хмельницький міський перинатальний центр Хмельницької міської ради.

Таким чином, дисертація є не лише вагомим науковим дослідженням, а й має безпосереднє практичне застосування, що сприяє покращенню діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в передчасно народжених дітей.

7. 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 211 сторінках друкованого тексту.

Дисертаційна робота побудована відповідно до сучасних вимог та має логічну, послідовну структуру.

Анотація подана державною та англійською мовами, містить стислий виклад основних положень дослідження.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено характеристику використаних методів, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, а також представлено дані щодо їх апробації та впровадження у клінічну практику, окреслено особистий внесок автора.

Розділ 1 «Клініко-патогенетичні та діагностичні аспекти гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у передчасно народжених дітей (огляд літератури)» складається з 5 підрозділів, у яких системно проаналізовано сучасні уявлення щодо етіопатогенезу гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, факторів ризику його розвитку, а також підходів до діагностики та прогнозування перебігу. Автор акцентує увагу на відсутності уніфікованих діагностичних критеріїв та необхідності пошуку інформативних біомаркерів раннього ураження нервової системи. Розділ викладений логічно, аналітично та обґрунтовує доцільність подальшого наукового пошуку.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить 5 підрозділів, у яких детально описано дизайн дослідження, клінічну характеристику обстежених дітей, критерії включення та виключення, що забезпечує репрезентативність вибірки. Наведено сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, а також методи статистичної обробки результатів, що повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи.

У розділі 3 «Особливості перинатального періоду передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку» представлено детальний аналіз перинатальних факторів ризику та особливостей перебігу неонатального періоду. Показано, що сукупність несприятливих анте- та

інтранатальних факторів достовірно підвищує ризик формування тяжких форм ураження головного мозку. Охарактеризовано клінічний стан дітей, особливості неврологічної симптоматики, частоту та структуру супутньої патології, а також потребу в респіраторній підтримці. Отримані результати свідчать про мультифакторний характер формування гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку.

У розділі 4 «Клініко-лабораторна характеристика передчасно народжених дітей» наведено результати комплексного аналізу лабораторних показників, що відображають особливості гомеостазу у дітей досліджуваних груп. Особливу увагу приділено оцінці діагностичної значущості біомаркерів ушкодження нервової тканини — убіквітин карбокси-термінальної гідролази Л-1 (UCH-L1) та нейрофіламентів легких ланцюгів (NEFL). Встановлено їх асоціацію з тяжкістю перебігу патологічного процесу та впливом супутніх станів, що підтверджує доцільність використання цих показників для ранньої діагностики ураження центральної нервової системи.

У розділі 5 висвітлено результати катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми у віці 6, 9 та 12 місяців із оцінкою психомоторного розвитку за шкалою Гріффітс. Проведено аналіз факторів, що впливають на формування затримки розвитку, та розроблено модель прогнозування несприятливих катамнестичних наслідків на основі поєднання незалежних предикторів і клінічно значущих показників. Наведено приклади практичного застосування моделі та інтерпретації отриманих результатів.

Розділ 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» виконаний на високому науковому рівні та містить всебічний аналіз отриманих результатів із порівнянням із сучасними літературними даними. Узагальнення є логічними, обґрунтованими та слугують підґрунтям для формулювання висновків. Доцільним було б доповнення розділу клінічним прикладом для демонстрації практичного застосування запропонованих підходів.

Кожний розділ завершується проміжними висновками та переліком наукових публікацій автора. Результати дослідження викладені послідовно та повно.

Сформульовані висновки повністю відповідають меті та поставленим завданням дослідження. Практичні рекомендації є обґрунтованими, чітко сформульованими та мають важливе значення для підвищення ефективності діагностики, лікування та подальшого спостереження передчасно народжених дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку.

Список використаних джерел оформлений відповідно до сучасних вимог і містить достатню кількість актуальних наукових публікацій.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження доцільно використовувати у клінічній практиці для вдосконалення діагностично-прогностичних алгоритмів гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку в передчасно народжених дітей. Також матеріали роботи можуть бути корисними для подальших наукових досліджень та у навчальному процесі підготовки лікарів-педіатрів та неонатологів.

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

Дисертаційна робота Власенко В.О. 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. У роботі мають місце незначні орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки. 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. Які механізми нейронального ушкодження визначають вивільнення UCH-L1 та NEFL при гіпоксично-ішемічному ураженні мозку у передчасно

народжених дітей, та чи існують відмінності у їх експресії/вивільненні при гострому та хронічному ушкодженні?

2. Яку роль відіграє нейропластичність мозку недоношеної дитини у модифікації наслідків ГІУ? Чи можуть ранні маркери передбачити не лише ушкодження, а й потенціал відновлення?
3. Чи є оцінка психомоторного розвитку у 12 місяців достатньо чутливою та специфічною для прогнозування довготривалих неврологічних наслідків у передчасно народжених дітей?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У тексті дисертації та у наукових публікаціях Власенко Вікторії Олександрівни 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 95,75 %, а зафіксовані окремі співпадіння стосуються термінології, посилань на наукову літературу або загальноживаних фраз.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота **Власенко Вікторії Олександрівни** на тему *«Оптимізація ранньої діагностики та катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку»* 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».

Власенко Вікторія Олександрівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

**професор ЗВО кафедри педіатрії,
неонатології та перинатальної медицини
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор**

Юлія ГОДОВАНЕЦЬ