

Рецензія

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Пипи Лариси Володимирівни на дисертацію Бедрій Наталії Миколаївни на тему «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології неонатального періоду у дітей дошкільного віку», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.053, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 59 від 17 червня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 9 від 16 червня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність роботи зумовлена значним зростанням, як в Україні, так і в інших країнах світу, кількості передчасних пологів і народженню глибоко недоношених дітей, що несе за собою цілу низку особливостей і проблем як з раннім виходжуванням, так і з подальшим розвитком і соціальною адаптацією в майбутньому. Особливе місце посідають глибоко недоношені новонароджені, оскільки високий рівень неонатальної захворюваності та несприятливих віддалених наслідків в цій категорії є важливою медико-соціальною проблемою. Відомо, що у більшості екстремально недоношених дітей присутні ускладнення перинатального періоду в вигляді дихальних розладів, інфекційних ускладнень, ураження центральної нервової системи (ЦНС), патології зору, які часто інвалідизують дитину, що є значним тягарем для сім'ї та держави. Чим менший термін гестації тим вищі ризики стосовно ураження мозку має дитина, зокрема, нетравматичні внутрішньошлуночкові крововиливи, які залишаються актуальною медичною та соціальною проблемою, посідаючи перші місця в структурі неонатальної захворюваності, смертності та інвалідності. Саме тому вивчення факторів ризику, патогенезу та наслідків виникнення ускладнень, в залежності від стану плаценти, матиме значення як при виборі тактики ведення вагітної з ризиком народження

дитини передчасно, так і при веденні новонародженого з групи ризику по розвитку ВШК, внутрішньоутробного інфікування, лейкомаляції, БЛД і інших станів.

Патологія з боку матері, яка приводить до внутрішньоутробного страждання плоду, не втрачає своєї актуальності, а, навпаки, зростає, оскільки зросла кількість дівчаток фертильного віку з ожирінням, метаболічним синдромом, носійством різноманітних урогенітальних інфекцій, тих, що мають шкідливі звички, а через війну в Україні зростає кількість осіб з наявністю посттравматичного синдрому і розвитком, як наслідок, множинних соматоформних розладів та порушень емоційного стану, які суттєво впливатимуть на перебіг вагітності.

Катамнестичне спостереження – система заходів з моніторингу стану здоров'я та розвитку дитини, яка належить до середньої або високої групи ризику з метою раннього виявлення відхилень в її здоров'ї та розвитку, профілактики можливих захворювань. Якісне диспансерне спостереження дозволяє знизити вдвічі показники постнеонатальної смертності, своєчасно виявити моторні, сенсорні, когнітивні, соціо-емоційні порушення, використовуючи методику ранньої реабілітації, знизити рівень інвалідизації недоношених дітей.

На підставі вищенаведеного, можна зробити висновок, що тема та мета представленої дисертаційної роботи Бедрій Наталії Миколаївни, яка присвячена обґрунтування нових підходів до прогнозування несприятливих наслідків передчасного народження на основі вивчення ролі плаценти, визначення факторів ризику, особливостей стану здоров'я дітей в неонатальному та дошкільному віці, є актуальною та своєчасною.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень. Групи пацієнтів були співставні за ступенем недоношеності та статтю і сформовані відповідно до поставлених задач. Було проведене довготривале дослідження стану здоров'я передчасно народжених дітей з масою тіла менше 1500 г та встановлені тренди несприятливих наслідків передчасного народження дітей дошкільного віку; закономірності розвитку дітей в неонатальному періоді та періоді дошкільного віку залежно від стану плаценти при народженні. Кількість проведених спостережень достатня (220 передчасно народжених дітей, з яких 167 дітей склали основну групу, а 53 дитини – групу порівняння), що разом з обсягом досліджень дозволяє вважати, що наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі та можна вважати обґрунтованими та значущими. Статистичну обробку та аналіз отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням статистичної системи «Statistica 6.1» із застосуванням параметричних і непараметричних методів. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за допомогою визначення показників відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом при достовірності 95 %, із наступною їх оцінкою із визначенням χ^2 -критерію. Для формування та розробки клінічної прогностичної математичної моделі використовувався метод математичного моделювання. Діагностична сила моделі (шляхом розмежування пацієнтів із позитивними та негативними результатами) визначалась та встановлювалась за допомогою ROC-аналізу, що свідчить про достатній методологічний рівень представленої роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів перш за все полягає у тому, що автором вперше в Україні виявлено нові діагностичні маркери прогнозування перебігу раннього неонатального періоду та віддалених наслідків у дошкільному віці передчасно народжених дітей від матерів з різним станом плаценти.

Вперше встановлені закономірності розвитку дітей в неонатальному періоді та періоді дошкільного віку залежно від стану плаценти при народженні: діти, плаценти яких мали ознаки запальних змін та незрілості, в 10 разів частіше страждали від генералізованих внутрішньоутробних інфекцій ($p < 0.001$) та неонатального сепсису ($p < 0.001$), достовірно частіше в цих групах мали місце внутрішньо шлуночкові крововиливи ($p < 0.001$), та бронхолегенева дисплазія ($p < 0.001$); в групі дітей з ознаками передчасного старіння плаценти та порушеннями кровообігу в 5 разів частіше мало місце ураження ЦНС у вигляді перивентрикулярної лейкомаляції ($p < 0.001$).

Вперше встановлено вплив змін у плаценті на частоту несприятливих наслідків у дошкільному віці: інвалідів було достовірно більше серед пацієнтів з запальними змінами ($p < 0,01$) та/або ознаками патологічної незрілості плаценти ($p < 0,05$). У дітей цих груп достовірно частіше спостерігався розвиток сенсоневральної приглухуватості (в 5 разів частіше ($p < 0,05$)). Натомість, у дітей, плаценти яких мали розлади кровообігу, прояви тетрапарезу спостерігалися в 4 рази частіше, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), в 1,5 рази частіше у цих дітей діагностувалася анемія ($p = 0.019$).

Автором розроблено та адаптовано шкалу оцінки психомоторного розвитку дітей віком 2-6 років; отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» №107640 від 30.08.2021р.

Дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни достатньо повно викладена в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, серед яких 2 самостійних, 5 статей опубліковано в наукових фахових журналах, рекомендованих ДАК при МОН України, серед яких 1 відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 стаття опублікована в закордонному науковому журналі (Польща); 14 наукових праць було видано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (Україна). Отримане свідоцтво про реєстрацію авторського

права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» №107640 від 30.08.2021р.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичною основою представленої на рецензування роботи є те, що вона містить поглиблені та деталізовані дані щодо закономірності розвитку дітей в неонатальному періоді та періоді дошкільного віку залежно від стану плаценти при народженні, що дозволяє прогнозувати перебіг неонатального періоду та вірогідність віддалених несприятливих наслідків.

Отримані в дисераційній роботі результати мають вагоме практичне значення. Автором запропоновані для впровадження в клінічну практику розроблену та адаптовану нею шкалу оцінки психомоторного розвитку дітей віком 2-6 років, про що свідчить свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» №107640 від 30.08.2021р., а також розроблену прогностичну математичну модель несприятливих наслідків передчасного народження та асоційованої з ним патології, яка має високу чутливість (86,11 %) і специфічність (80 %).

Використання прогностичної математичної моделі несприятливих наслідків передчасного народження та асоційованої з ним патології з статистичною значимістю ($\chi^2=14,67$; $p < 0,001$) із операційними характеристиками, а саме: чутливістю – 86,11%, специфічністю – 80% дозволить поліпшити індивідуальний прогноз передчасно народжених дітей з масою тіла менше 1500 г та підвищить ефективність катамнестичного спостереження.

Отримані нові теоретичні дані та запропонована для впровадження в практику прогностична математична модель відображені в опублікованих працях, а на «Шкалу оцінки психомоторного розвитку дітей віком 2-6 років» отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №107640 від 30.08.2021р.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 220 передчасно народжених дітей, з яких 167 дітей склали основну групу, а 53 дитини – групу порівняння.

Методи дослідження та об'єм вибірки вибрані методологічно вірно, і їх можна вважати достатніми для отримання надійних результатів після проведення статистичної обробки. Використані методики сучасні та інформативні, відповідають меті та поставленим завданням. Результати роботи представлені цифровими даними, математично опрацьовані та статистично оброблені.

Дисертаційна робота є практично завершеною науковою працею. Матеріали дисертації викладені на 213 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 145 сторінок займає основна частина. Вона складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Текст дисертації ілюстровано 29 таблицями та 21 рисунком. Список використаних бібліографічних джерел містить 296 найменувань, із яких 223 – латиницею. Всі джерела представлені сучасною літературою.

Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою. Всі розділи дисертації написано чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

У вступі стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і задачі дослідження, предмет та методи дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, науковий здобуток, широта апробації та впровадження результатів.

У першому розділі дисертації проведений аналіз сучасної літератури

з досліджуваної теми. Розділ достатній за обсягом, містить детальний аналіз сучасної вітчизняної та закордонної літератури стосовно проблеми дисертаційного дослідження, зокрема відображає сучасний стан проблеми передчасно народжених дітей. Дисертантом наголошено, що плацента є єдиним надійним джерелом точної інформації про стан внутрішньоутробного середовища, а виявлені в ній зміни є предиктором недоношеності та можуть вплинути на здоров'я матері та дитини у подальшому житті. В окремому підрозділі наведені дані що до сучасних поглядів на організацію катамнестичного спостереження передчасно народжених дітей.

У другому розділі описані дизайн, матеріали та методи дослідження. Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог 4 Гельсінської декларації. Детально надано клінічну характеристику досліджуваних груп та опис застосованих методів дослідження: клінічний (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження); антропометричний, аналіз патоморфологічного дослідження плацент та статистичні методи. Загалом використані методики цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Зауважень до розділу немає.

Третій розділ дисертаційної роботи відображає результати проведеного першого етапу досліджень, де показано особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла <1500 залежно від стану плаценти. Дисертантом проведено розподіл основної групи дітей на 4 підгрупи відповідно до класифікації змін у плаценті (I група з ознаками передчасного старіння плаценти; II група з наявними розладами кровоплину; плаценти III групи мали еквіваленти внутрішньоутробного інфікування; IV група поєднала варіанти патологічної незрілості плаценти; п'яту підгрупу склали діти, у плаценті яких практично не було патологічних відхилень). В розділі дана чітка характеристика та грамотна інтерпретація морфологічних змін зі сторони плаценти. Матеріал представлений чіткими якісними

рисунками плаценти з відображенням різних морфологічних відхилень.

В другій частині розділу представлено фактори перинатального ризику передчасного народження та відображено вплив стану плаценти на перебіг неонатального та подальших вікових періодів, формування наблизених та віддалених несприятливих наслідків передчасного народження.

Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Четвертий розділ присвячений аналізу особливостей фізичного розвитку передчасно народжених дітей у дошкільному віці в залежності від змін в плаценті. В літературі немає даних такого тривалого катамнезу передчасно народжених дітей. Розділ добре ілюстрований таблицями та діаграмами, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

В п'ятому розділі представлено методи оптимізації катамнестичного спостереження за передчасно народженими дітьми. Показано що 52,38 % обстежених передчасно народжених дітей виявлено тяжкі інвалідизуючі наслідки, а понад 70 % обстежених мали еквіваленти затримки психомоторного розвитку різних патернів. З метою оптимізації роботи кабінету катамнестичного спостереження та покращення термінів виявлення порушень розвитку та їх корекції у групах ризику, сформовано прогностичну математичну модель. Розділ закінчується резюме та списком опублікованих робіт, в яких відображено отримані результати.

У розділі **«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** представлено глибокий і детальний аналіз отриманих власних результатів дослідження у зіставленні з даними наукової літератури за цією темою.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів та аналізу дисертаційного дослідження, вірогідні і статистично обґрунтовані.

У шостому розділі об'єднано та систематизовано отримані результати, коректно порівнюючи їх з відомими даними інших дослідників,

подано власне бачення та розуміння проблеми, автором зроблені конкретизуючі висновки та сформульовано практичні рекомендації. Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної вірогідності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

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

Дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни є завершеною працею, в якій дисертант виконала поставлену мету і задачі що до наукового обґрунтування нових підходів до прогнозування несприятливих наслідків передчасного народження на основі вивчення ролі плаценти, визначення факторів ризику, особливостей стану здоров'я дітей в неонатальному та дошкільному віці. Враховуючи дизайн обстежених передчасно народжених дітей, клінічні, лабораторні та інструментальні методики, використані в дисертаційній роботі для виконання поставлених завдань, а також сучасні різноманітні з високою чутливістю та специфічністю методи статистичної обробки результатів, дозволяють зробити висновок, що здобувач оволоділа методологією наукової діяльності, а глибокий аналіз клінічних даних свідчить про її фаховість.

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

При рецензуванні змісту дисертації Бедрій Н.М. помічено граматичні та орфографічні помилки, які носять поодинокий характер. Принципових зауважень до роботи немає. В якості наукової дискусії хотілось б почути від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. В чому переваги шкали Гріффітс над іншими шкалами оцінки психомоторного розвитку дітей і в чому заключається її адаптація ?

2. Які етіологічні чинники в/утробних інфекцій Вами виявлено серед обстежених дітей? Чи мала місце особливість перебігу ВУІ, в залежності від виявленого інфекційного агента?
3. Чим можна пояснити в 5 разів частіший розвиток сенсоневральної приглухуватості у дітей III та IV груп у віці 2-6 років ?

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дана наукова робота має вагомим практичне значення і ряд її положень можуть бути використані в практичній роботі лікарів-неонатологів та педіатрів.

Адаптована шкала оцінки психомоторного розвитку Гріффітс (свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» №107640 від 30.08.2021р.) є валідним діагностичним інструментом в когорті дітей дошкільного віку з метою визначення показників психомоторного розвитку, розрахунку інтелектуального коефіцієнту дитини та формуванню індивідуального профілю пацієнта та може використовуватися у профільних медичних закладах.

Виявлені закономірності що до змін в плаценті матерів передчасно народжених дітей і їх асоціація з виникненням патологічних станів в періоді новонародженості сприятиме своєчасному проведенню превентивної терапії в залежності від передбачуваних ускладнень: ознаки передчасного старіння плаценти та порушеннями кровоплину характеризуються в 5 разів частішим ураженням ЦНС у вигляді перивентрикулярної лейкомаляції ($p < 0.001$); запальних зміни та незрілість плаценти в 10 разів частіше асоціювалась з розвитком генералізованих внутрішньоутробних інфекцій ($p < 0.001$), неонатального сепсису ($p < 0.001$), розвитком ВШК ($p < 0.001$) та бронхолегеневої дисплазії ($p < 0.001$).

Використання прогностичної математичної моделі несприятливих наслідків передчасного народження та асоційованої з ним патології з статистичною значимістю ($\chi^2=14,67$; $p < 0,001$) із операційними характеристиками, а саме: чутливістю – 86,11%, специфічністю – 80%, дозволить поліпшити індивідуальний прогноз передчасно народжених дітей з масою тіла менше 1500 г та підвищить ефективність катамнестичного спостереження.

Результати дисертаційної роботи вибірково впроваджені у практику кафедри педіатрії №1 ВНМУ ім. Пирогова МОЗ України, роботу центру катамнестичного спостереження ОКНП «Чернівецька ОДКЛ», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КП «Луцька міська дитяча поліклініка».

8. Дотримання принципів академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Бедрій Наталії Миколаївни на тему: «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології неонатального періоду у дітей дошкільного віку», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи StrikePlagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним: всі цитати коректно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел. Робота визначається самостійною та може бути допущеною до захисту.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни на тему «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології

неонатального періоду у дітей дошкільного віку», виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І.Пирогова МОЗ України під керівництвом проф. Яблонь О.С., є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати у галузі неонатології та педіатрії, що в сукупності розв'язують важливе науково-практичне завдання оптимізації діагностики та прогнозування віддалених наслідків недоношеності та асоційованої з нею патології як в ранньому неонатальному періоді, так особливо у дошкільному віці. Виходячи з актуальності теми, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги отримані результати та особистий внесок здобувача, рівень оприлюднення результатів дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни на тему «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології неонатального періоду у дітей дошкільного віку», повністю відповідає вимогам п.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40 і може бути подана на захист у спеціалізованій разовій Раді для присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – педіатрія.

Завідувач кафедри педіатрії,
акушерства та гінекології ФПО
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Лариса ПИПА