

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувачки кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Павлишин Галини Андріївни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Бедрій Наталії Миколаївни «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології неонатального періоду у дітей дошкільного віку», подану до захисту у разовою спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.053 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність теми. Народження раніше фізіологічного терміну гестації є основною причиною смерті новонароджених і другою після пневмонії причиною дитячої смертності. Більше одного мільйону дітей щорічно помирають внаслідок ускладнень, пов'язаних з передчасним народженням. У різних країнах світу показники передчасного народження становлять від 5 до 18 %. В Україні цей показник коливається від 4,84 % до 5,68 %. Ретроспективний аналіз та оцінка неонатологічної допомоги в Україні показали, що впродовж останніх років збільшилось виживання новонароджених у перші 168 годин життя, особливо серед немовлят з масою тіла 500-999 г – у 2,6 раза, досягаючи 63,03 % виживання, до 91,27 % – серед дітей з масою тіла 1000-1499 г, до 97,29 % – з масою тіла 1500-1999 г, до 99,31 % – з масою тіла 2000-2499 г (Антипкін Ю.Г., Знаменська Т.К., 2020). Впровадження регіоналізації перинатальної допомоги, сучасних інновацій в перинатологію, неонатологію, покращення якості надання медичної допомоги сприяє підвищенню рівня виживання передчасно народжених дітей та зниженню показників неонатальної, малюкової смертності.

Термін гестації та маса тіла при народженні є важливими факторами, які передбачають ранні та віддалені наслідки, якість життя дитини. Низький термін гестації та мала маса при народженні тісно пов'язані із високою

захворюваністю та смертністю впродовж періоду новонародженості (Яблонь О.С., 2020; С.І. Pravia, 2020). Важка неонатальна захворюваність та дитяча інвалідність також визначаються терміном гестації, зокрема, ризик рухових та когнітивних порушень у 2-3 рази вищий серед передчасно народжених дітей порівняно з доношеними новонародженими (Шунько Є.Є, 2020). Невирішеними залишаються питання взаємозв'язку цих показників з терміном гестації, масою тіла при народженні, ступенем тяжкості захворювання та його наслідками у неонатальному та постнатальному періодах, оцінка яких дасть можливість виокремити діагностично-значимі маркери прогнозування несприятливого перебігу перинатальної, неонатальної патології, асоційованої з передчасним народженням. Тому, дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни, присвячена удосконаленню діагностично-прогностичних маркерів несприятливих наслідків у передчасно народжених немовлят шляхом аналізу патоморфологічного дослідження плаценти, оцінки факторів ризику та особливостей перебігу раннього неонатального періоду й періоду дошкільного віку, є актуальною та дуже своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни пов'язана з науковою тематикою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 університету «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державна реєстрація № 0115U007075).

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

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Бедрій Наталії Миколаївни, науково обґрунтовані, грамотно та в достатньому об'ємі висвітлені.

Наукова новизна роботи полягає в отриманні нових діагностично-прогностичних маркерів, які вказують на ризик розвитку несприятливих ранніх

та віддалених наслідків у передчасно народжених дітей, з масою тіла менше 1500 г як в ранньому неонатальному періоді, так і в періоді дошкільного віку залежно від стану плаценти при народженні. Автором вперше отримано дані щодо можливості прогнозування в ранньому неонатальному періоді розвитку інфекційної патології (неонатального сепсису, внутрішньоутробних інфекцій), внутрішньо-шлуночкових крововиливів, формування перивентрикулярної лейкомаляції, бронхолегеневої дисплазії у передчасно народжених немовлят залежно від типу ураження плаценти – ознаки запальних змін, незрілості, передчасного її старіння з порушенням кровообігу. При цьому, вперше встановлено зв'язок патоморфологічних змін плаценти з несприятливими віддаленими наслідками у дошкільному віці (сенсоневральної приглухуватості, ознаки тетрапарезу, ДЦП). Автором самостійно розроблено та апробовано шкалу оцінки психомоторного розвитку дітей віком 2-6 років з відповідною реєстрацією авторського права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» № 107640 від 30.08.2021 р.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в закордонному науковому фаховому журналі. Результати дисертаційної роботи достатньо оприлюднені на міжнародних конгресах і науково-практичних конференціях. Авторкою отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» № 107640 від 30.08.2021р. У наукових публікаціях висвітлено всі основні положення, що виносяться на захист.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення результатів дослідження визначається науковим обґрунтуванням нових підходів до прогнозування несприятливих ранніх та віддалених наслідків у немовлят, народжених з масою тіла менше 1500 г, шляхом оцінювання патоморфологічних змін плаценти, особливостей перебігу раннього неонатального періоду та періоду дошкільного віку у передчасно народжених дітей. Авторкою розроблено та апробовано прогностичну модель

несприятливих наслідків передчасного народження та асоційованих з цим захворювань, з високими показниками чутливості 86,11 % та специфічності – 80 %.

Практична значимість дисертаційного дослідження визначається впровадженням важливих діагностично-прогностичних критеріїв розвитку несприятливих ранніх та віддалених наслідків у передчасно народжених дітей з масою тіла менше 1500 г при народженні як у ранньому неонатальному періоді, так і в дошкільному періоді дитячого віку. Автором оптимізовано спосіб оцінювання психомоторний розвиток дітей віком 2-6 років за допомогою «Шкали оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку» № 107640 від 30.08.2021 р. з виокремленням важливих патернів щодо високого ризику затримки психомоторного розвитку.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, у практичну роботу центру катамнестичного спостереження ОКНП «Чернівецька ОДКЛ», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КП «Луцька міська дитяча поліклініка».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Достовірність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні та спостереженні за 220 передчасно народженими дітьми, з яких 167 пацієнтів склали основну групу і знаходилися на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, у відділенні для недоношених дітей із вираженими патоморфологічними змінами плаценти та 53 немовлят, які увійшли до групи порівняння (без патологічних змін з боку плаценти).

Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури,

що включає 296 бібліографічних описів, з яких 63 – кирилицею, 233 – латиницею, та додатків. Дисертація ілюстрована 21 рисунками та 28 таблицями.

У розділі «Огляд літератури» проаналізовано сучасні дані щодо епідеміології та поширеності проблеми передчасно народжених дітей у країнах економічно розвинених та з низьким рівнем доходу. Звернута увага на основні причини передчасного народження, сучасні інновації перинатології та неонатології, які покращують можливості виходжування передчасного народжених немовлят, знижують показники летальності та сприятливо впливають на ранні та віддалені наслідки їх виходжування. Із покращанням показників виживання передчасно народжених немовлят, особливо екстремально та дуже недоношених, зростає захворюваність, асоційована з морфо-функціональною незрілістю, зокрема, розвиток бронхолегеневої дисплазії, перивентрикулярної лейкомаляції, ретинопатії недоношених, анемії, постнатальної затримки росту та розвитку, які суттєво погіршують стан немовляти як неонатальному періоді, так і в наступних періодах дитинства, зумовлюючи формування інвалідизації пацієнтів.

Велика увага в розділі приділяється морфологічному та гістологічному дослідженню плаценти, як предиктора недоношеності, так і можливих інших несприятливих наслідків, таких як енцефалопатія, вроджені вади розвитку, бронхолегенева дисплазія, і, навіть, порушення аутистичного спектру.

Автором підкреслюється важливість організації катамнестичного спостереження за цією категорією дітей з моніторингом їх основних показників росту та розвитку, використовуючи відповідні скринінгові та діагностичні інструменти. Акцентовано увагу на ефективності раннього втручання щодо формування віддалених наслідків передчасного народження, його позитивний вплив на когнітивні та поведінкові функції передчасно народжених пацієнтів у дошкільному віці. Оцінка психомоторного розвитку цієї категорії дітей є важливою складовою програми раннього втручання, індивідуальної програми реабілітації та комплексу заходів абілітації їх у соціумі.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» містить загальну клінічну та параклінічну характеристика обстежених хворих у неонатальному періоді та дошкільному віці. Чітко виокремлено критерії включення пацієнтів у спостереження та критерії їх виключення, зазначено дизайн дослідження, що включає неонатальний етап з обстеженням 220 передчасно народжених немовлят та аналізом патоморфологічного дослідження плаценти. Етап катамнестичного спостереження включав оцінку стану здоров'я цієї категорії пацієнтів та психомоторного розвитку у дошкільному віці.

Комплекс обстеження включав клініко-анамнестичний аналіз, антропометричні показники, загальноклінічні дослідження, оцінку патоморфологічного дослідження плацент та статистичні методи. Для статистичної обробки результатів використано сучасні статистичні пакети «Statistica 6.1», методи параметричної та непараметричної статистики, Фішера, t-тест, кореляційний, регресивний та ROC-аналіз.

У розділі 3 власних досліджень «Особливості перебігу неонатального періоду у передчасно народжених дітей з масою тіла <1500 у співставленні з морфологічними особливостями плаценти» представлено морфологічне дослідження плаценти із кольоровим зображенням специфічних змін у групах спостереження, зокрема, дистрофічні розлади з відкладання фібриноїду, що поєднувалися з ознаками передчасного старіння, порушення кровоплину з ознаками геморагічних інфарктів, запальні зміни плаценти у вигляді децидуїту, ознаки патологічної незрілості плаценти та компенсаторні зміни плаценти у вигляді ангіоматозу термінального хоріону. Аналіз клінічного перебігу неонатального періоду у передчасно народжених немовлят залежно від особливостей морфологічних змін плаценти підтвердив достовірні відмінності у спостережуваних групах. Зокрема, генералізована інфекційна патологія у вигляді неонатального сепсису, внутрішньоутробних інфекцій, а також внутрішньошлуночкові кровововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, бронхолегенева дисплазія достовірно частіше спостерігалися у групі немовлят, де у плаценті переважали запальні зміни та ознаки патологічної незрілості.

Внутрішньошлуночкові крововиливи різних ступенів важкості достовірно частіше діагностувалися у передчасно народжених, у плаценті яких спостерігалися ознаки передчасного старіння плаценти та порушення кровоплину. Автором показано достовірну різницю у тривалості стаціонарного лікування немовля III та IV груп стосовно групи порівняння.

Розділ 4 «Стан здоров'я дітей дошкільного віку, які народилися передчасно» присвячено вивченню показників фізичного та психомоторного розвитку, неврологічного статусу з оцінкою порушень функції зорового та слухового аналізаторів, моторної сфери, соматичної патології у передчасно народжених дітей у віці 3 років. Авторкою встановлено, що в структурі віддалених несприятливих наслідків у цієї категорії пацієнтів переважають неврологічні порушення у вигляді затримки стато-кінетичного, психомоторного розвитку, формування дитячого церебрального паралічу з тетра- та парпарезом, епісиндрому, дисфункції зорового та слухового аналізаторів, розумової відсталості. Серед соматичної патології достовірно частіше спостерігалися анемія, інфекційні захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів. Аналіз захворюваності у дітей трьохрічного віку, народжених передчасно, залежно від стану патоморфологічних змін плаценти, показав, що найтяжчі порушення з ознаками інвалідизації зустрічалися у дітей III-IV груп. Виявлена низка порушень неврологічного, психомоторного, соматичного статусу свідчить про потребу їх ранньої діагностики, адекватної корекції з покращенням віддалених результатів.

Розділ 5 «Удосконалення катамнестичного спостереження» присвячено оптимізації методів ранньої діагностики віддалених наслідків у передчасно народжених дітей на етапі катамнестичного спостереження та розробці індивідуальної програми реабілітації. Оцінку показників психомоторного розвитку проведено за допомогою адаптованої шкали Гріффітс – валідного діагностичного інструменту для визначення показників психомоторного розвитку дитини (свідоцтво авторського права № 107640 «Шкала оцінки показників психомоторного розвитку у дітей дошкільного віку»). Авторкою

розроблено та запропоновано прогностичну модель щодо визначення прогностичного порогового показника значення індексу шкали Гріффітс, яка включає відповідні предиктори (терапія сурфактантом, кофеїнотерапія, тривалість ШВЛ, пневмонія, бронхолегенева дисплазія, рання анемія недоношених, синдром ліквородинамічних порушень, затримка психомоторного розвитку) і допоможе визначити у дітей величину оцінки за шкалою Гріффітс з урахуванням достовірних незалежних клінічних предикторів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка співставляє результати власних досліджень із результатами, які були опубліковані іншими вченими.

Висновки і практичні рекомендації відповідають результатам дисертаційного дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Загалом робота справляє гарне враження: актуальна, адекватно поставлені мета та завдання, вдало підібрані методики дослідження, змістовний вигляд результатів дослідження, вагома новизна роботи, що є свідченням зрілості автора як перспективного науковця. Зустрічаються описки, невдалі вирази, однак, це не вплинуло на якість наукової роботи.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні **запитання:**

1. Оцінюючи фактори ризику передчасного народження, чи досліджували Ви зв'язок таких факторів, як прееклампсія, еклампсія, гестаційна гіпертензія, захворювання щитоподібної залози, гострі респіраторні вірусні інфекції у матері, мала маса щодо гестаційного віку у немовляти зі змінами плаценти (які саме патоморфологічні зміни плаценти поєднувалися з цими факторами?) та особливостями клінічного перебігу в ранньому неонатальному періоді?

2. З позицій проведених Вами досліджень, як можна пояснити, що у немовлят I групи з 63,46 % проведенням антенатальної стероїдної терапії, частота РДС спостерігалася понад 73%, а у немовлят III-IV груп при найнижчих показниках антенатальної стероїдної терапії прояви РДС були найменшими?

3. У дітей III-IV груп частіше спостерігалися ознаки неонатального сепсису. Чи можете Ви уточнити про який саме сепсис йде мова у цих немовлят – ранній, пізній, нозокоміальний?

4. У дітей всіх спостережуваних груп діагностовано ретинопатію недоношених. Яка стадія ретинопатії спостерігалася у дітей різних груп? Чи виявлено відмінності у тяжкості ретинопатії між групами і чи простежується зв'язок із станом патоморфологічних змін плаценти?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації дозволили педіатричній науці та практиці отримати нові дані стосовно ранніх діагностично-прогностичних маркерів несприятливих ранніх та віддалених наслідків у передчасно народжених дітей в неонатальному та дошкільному періоді.

Основні здобутки дисертації впроваджено у роботу низки лікувально-профілактичних закладів України, матеріали дисертації оприлюднені на багатьох наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи та впровадити найвагоміші розробки у свою діяльність.

Виокремлені й апробовані маркери порушення психомоторного розвитку, оцінені за шкалою Гріффітс у передчасно народжених дітей дошкільного віку, допоможуть лікарям закладів охорони здоров'я оптимізувати катамнестичне спостереження з активним впровадженням раннього втручання, індивідуальної програми реабілітації та комплексу заходів абілітації з метою покращення прогнозу для кожного пацієнта.

Академічна доброчесність. Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертантки не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Бедрій Наталії Миколаївни «Віддалені наслідки передчасного народження та асоційованої з ним патології неонатального періоду у дітей дошкільного віку», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, є закінченим науковим дослідженням, в результаті якого отримані нові науково обґрунтовані дані щодо прогностичних маркерів несприятливих як ранніх, так і віддалених наслідків у передчасно народжених немовлят шляхом комплексної оцінки факторів ризику, патоморфологічного стану плаценти, особливостей клінічного перебігу в ранньому неонатальному періоді та особливостей психомоторного розвитку в дошкільному періоді дитячого віку.

Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40. За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, теоретичною і практичною цінністю одержаних результатів, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності дисертаційна робота відповідає вимогам, які зазначені у Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка, Бедрій Наталія Миколаївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Завідувач кафедри педіатрії № 2
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Галина ПАВЛИШИН