

## Рецензія

**офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії, акушерства та гінекології ФПО Пипи Лариси Володимирівни на дисертацію Бондаренко Тетяни Вікторівни на тему «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.061 що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 89 від 28 жовтня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 3 від 27 жовтня 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.**

Центральна нервова система відіграє координуючу і інтегруючу роль в процесах формування і подальшого функціонування практично всіх життєво важливих систем організму. Актуальність роботи зумовлена тим, що діти з гіпоксично-ішемічними ураженнями центральної нервової системи в неонатальному періоді мають абсолютний ризик зниження рівня ментального розвитку в майбутньому. Доведено, що у дітей даної групи в подальшому в два рази частіше розвиваються афективні стани, синдром дефіциту уваги, гіперактивність або замкнутість.

Рання діагностика та зменшення важких наслідків ГІЕ у дітей є надзвичайно актуальним завданням. Певні неврологічні порушення можуть залишатися невизначеними на ранніх термінах та стати явними з віком, що обумовлює необхідність довгострокового спостереження за нервово-психічним розвитком цієї когорти дітей і потребує організації центрів катамнестичного спостереження за ними. Створення таких центрів або кабінетів допоможе своєчасно проводити їм різноманітні реабілітаційні заходи, а також дозволить створити відповідну базу даних, що надасть

можливість спрямувати всі необхідні ресурси для попередження розвитку ранньої дитячої інвалідності на національному та регіональному рівні.

Тому дисертаційну роботу Бондаренко Тетяни Вікторівни, яка присвячена обґрунтуванню нових підходів до прогнозування несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в неонатальному періоді на основі вивчення ролі здоров'я матері, організації надання якісного акушерського супроводу, нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 та ФНП в якості прогностичних маркерів подальшого розвитку дитини, обґрунтуванню доцільності проведення катамнестичного спостереження за дітьми протягом перших шести років життя із застосуванням різних реабілітаційних технологій, виконану під науковим керівництвом завідувача кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, можна вважати актуальною і перспективною.

**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. Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 214 дітей віком від 0 до 6 років, серед яких 174 дитини, які народилися в терміні гестації 37 - 41 тижні і в неонатальному періоді перенесли гіпоксичне ураження ЦНС з формуванням гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ). В залежності від важкості ГІЕ було сформовано 3 групи дітей: до 1 групи включили 63 дитини з легким перебігом ГІЕ; 2 групу - 65 дітей з ГІЕ помірного ступеня важкості; до 3 групи залучили 46 дітей з важкою ГІЕ. Результати обстеження порівнювали із результатами дітей контрольної групи, яка була сформована із 40 здорових дітей. За статтю та віком групи були репрезентативними. Особливості

перебігу ГІЕ полягали ще й в тім, що у 30 – 80 % дітей мали місце дихальні розлади (в тому числі апное у 30 - 41,2 %), у 3,3 – 76,5 % - гостре ушкодження нирок. Їх частота достовірно зростала із збільшенням важкості ГІЕ ( $p < 0,05$ ).

Кількість обстежених новонароджених дітей і обсяг досліджень дозволяють вважати, що наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі та можна вважати обґрунтованими та значущими.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869), що належить науково-дослідному центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України 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  $\chi^2$ -критерію. Діагностичне та прогностичне значення показників визначали 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 отримано дані щодо гендерних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді - новонароджені хлопчики з ГІЕ достовірно частіше страждали на апное, судоми та виразну протеїнурію.

Вперше встановлено наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених в перші 3 дні життя доношених дітей з ГІЕ, та несприятливими наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, рівень ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків і є чутливим (73,3 %) та специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

Вперше показано, що формування інвалідності внаслідок ГІЕ має гендерні та вікові особливості. Так, серед дітей-інвалідів переважали

хлопчики (69,57 %). З віком кількість дітей з встановленою інвалідністю зростала від 9,52 % у 1 рік до 15, 65 % у 3 роки та залишалася без змін у віці 6 років.

Вперше з'ясовано, що серед патологічних станів дітей з наслідками ГІЕ переважали у віці 3 років анемія, виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання у 23, 5 % хлопчиків цієї групи та бронхіальна астма у 9,52 % дітей.

Доповнено наукові дані щодо чинників ризику виникнення гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених дітей, зокрема вплив стану здоров'я матері, ускладнення вагітності та пологів, новими даними про негативну роль групи крові А(II) та резус-негативного фактору та протективний вплив групи крові О(I). Підтверджено негативну роль чиннику низької акушерської активності (планового та екстреного кесарева розтину, вакуум-екстракції).

Розроблені на основі клініко-лабораторних показників достовірні дискримінантні моделі, що дозволяє з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток (коректність 68,1 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,218;  $p<0,001$ ) і хлопчиків (коректність 69,05 % випадків, статистика Wilks' Lambda=0,171;  $p<0,001$ ).

Дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни достатньо повно викладена в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, одна стаття опублікована в фаховому журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus, 3 наукових праці було видано у матеріалах науково-практичних конференцій.

#### **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

важкості ГІЕ в одержанні нових діагностичних маркерів прогнозування перебігу та віддалених наслідків в дошкільному віці у дітей, які перенесли ГІЕ.

Отримані в дисертаційній роботі результати мають вагоме практичне значення. В результаті проведеного дослідження встановлено клініко-патогенетичне значення вмісту ІЛ-6 та ФНП-а у сироватці крові дітей та їх зв'язок з інвалідністю у дошкільному віці.

На основі клініко-лабораторних показників розроблені достовірні дискримінантні моделі, які дозволяють з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків.

Раннє виявлення біологічних та соціальних чинників ризику щодо порушення розвитку дитини дає можливість своєчасно почати інтенсивну допомогу в ранньому віці, коли розвиток дитини особливо піддається впливу і є можливість запобігати появі обмежень як у функціонуванні сім'ї, так і в фізичному та психосоціальному розвитку дитини.

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

Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 214 дітей віком 0-6 років, з яких 167 дітей склали основну групу, а 40 дітей – 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 200 сторінках комп'ютерного тексту. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та

методів дослідження, 4 розділи власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Текст дисертації ілюстровано 61 таблицею та 7 рисунками. Список використаної літератури містить 222 джерела (з яких 25 – кирилицею, 197 – 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.

Розділ 1 достатній за обсягом, містить детальний аналіз сучасної вітчизняної та закордонної літератури стосовно проблеми дисертаційного дослідження. Дисертант вказує, що проблема гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у новонароджених дітей внаслідок перенесеної ними в неонатальному періоді асфіксії залишається актуальною медико-соціальною проблемою в Україні та світі.

Автор детально зупинилась на розумінні патогенезу розвитку церебральної гіпоксії на сучасному етапі, факторах, що обумовлюють важкість її перебігу, а саме, на розвитку складного каскаду фенотипу ексайтотоксичності, що веде до додаткового церебрального пошкодження і нейрональної смерті, та є показом до обмеження використання додаткової оксигенації під час неонатальної первинної реанімації новонародженого.

В окремому підрозділі наведені дані що до сучасних методів діагностики та прогнозування наслідків ГІЕ, а також вказано на ще не вивчені питання діагностики негативних віддалених наслідків гіпоксії мозку, організації медичної допомоги таким дітям.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведена загальна характеристика обстежених пацієнтів, указано дизайн дослідження. До участі у дослідженні залучено 214 дітей віком від 0 до 6 років, серед яких 174 доношені дитини основної групи, які в неонатальному періоді перенесли гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС різного ступеню важкості, та 40 здорових дітей контрольної групи. Обґрунтовано сформовані групи дослідження. Чітко вказані критерії включення та не включення дітей у дослідження. Наведено перелік використаних методик та методів статистичної обробки отриманих результатів.

Показано, що наукове дослідження проводилось в 2 етапи: на неонатальному етапі дослідження проводили оцінку чинників ризику виникнення ГІЕ та особливості перебігу хвороби; під час катамнестичного етапу клінічні та параклінічні дослідження проводились в кабінеті катамнезу щоквартально на першому році життя та мінімум раз на рік до досягнення дитиною 6 років.

Третій розділ дисертаційної роботи відображає чинники перинатального ризику розвитку ГІЕ в неонатальному періоді, де, зокрема, вперше доведено про негативний вплив на перебіг і важкість ГІУ ЦНС другої групи крові і резус негативного фактору та благоприємний вплив еритроцитарного антигену 0 (I).

В окремому підрозділі проведено аналіз технологій невідкладної терапії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в гострому періоді захворювання.

Четвертий розділ присвячений аналізу отриманих результатів лабораторних досліджень. Проводилось дослідження вмісту в сироватці крові новонароджених дітей з ГІЕ прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF-альфа та їх кореляція з формуванням інвалідності у дітей в 12 міс. Показано суттєве збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП  $\alpha$  в перші дні після народження у дітей, які мали глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців.

П'ятий розділ присвячений катамнестичній фазі дослідження стану

здоров'я дітей протягом шести років, які в неонатальному періоді перенесли ГІЕ. Показано, що затримку психічного та мовного розвитку у віці 1 року мали більше половини дітей, частим резидуальним наслідком був ДЦП, епісиндром; формування інвалідності мало гендерні та вікові особливості, достовірно переважаючи у хлопчиків з піком у трирічному віці.

Шостий розділ даної наукової роботи присвячений створенню дискримінантних моделей можливості виникнення та особливостей перебігу енцефалопатії у дівчаток і хлопчиків в залежності від клініко-лабораторних показників.

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, а також подано власне бачення та розуміння проблеми. Автором зроблені чіткі 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.

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

Дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни є завершеною працею, в якій дисертант виконала поставлену мету і задачі що до наукового обґрунтування нових підходів до прогнозування, діагностики та зменшення важких наслідків ГІЕ у дітей. Дисертант показала, що дана задача знаходиться в площині медичних і соціальних проблем, враховуючи її поширеність, зниження якості життя хворих, можливість інвалідизації та летальності від наслідків захворювання. Автор показала що головним механізмом ураження мозку у дітей з ГІЕ має місце запалення.

Враховуючи дизайн обстежених дітей з ГІЕ, клінічні, лабораторні та інструментальні методики, використані в дисертаційній роботі, а також



сучасні різноманітні, високочутливі та специфічні методи статистичної обробки результатів, можна зробити висновок, що здобувач оволоділа методологією наукової діяльності.

### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Окремі результати дослідження впроваджені у практику роботи центру катamnестичного спостереження ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КП «Луцький клінічний пологовий будинок», КНП «Вінницька міська клінічна лікарні «Центр матері та дитини», навчальний процес кафедри педіатрії № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету "Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей", (державна реєстрація № 0115U007075).

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Дана наукова робота має вагоме практичне значення і ряд її положень можуть бути використанні в практичній роботі лікарів-неонатологів та педіатрів. Встановлено клініко-патогенетичне значення вмісту ІЛ-6 та ФНП-а у сироватці крові новонароджених дітей та їх зв'язок з розвитком і важкістю ГІЕ та інвалідністю у дошкільному віці. Запропонований спосіб прогнозування несприятливих віддалених наслідків перенесеної в неонатальному періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, а саме настання інвалідності, на підставі визначення інтерлейкіну-6 в сироватці крові в перші 3 дні життя, дозволить виділити когорту дітей для прицільної ранньої реабілітації.

Використання прогностичної математичної дискримінантної моделі несприятливих наслідків дозволяє з високою ймовірністю прогнозувати можливість виникнення та перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у

новонароджених дітей.

Резервом поліпшення можливостей корекції несприятливих наслідків гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених є рання реабілітація у неонатальному періоді та ширше застосування амбулаторної реабілітації в умовах катамнестичного центру, а стаціонарної - в умовах неврологічного відділення та дитячих реабілітаційних центрів.

#### **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 Бондаренко Тетяни Вікторівни на тему «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою системи «UNICHEK» оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 84,32%, 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.

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни на тему «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції», 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, прогнозування та попередження віддалених наслідків у дітей, які перенесли в неонатальному періоді ГІЕ. Виходячи з актуальності теми, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни на тему «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції» у повній мірі відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, 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», затвердженого постановою кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» 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.

доктор медичних наук, професор  
завідувачка кафедри педіатрії,  
акушерства та гінекології  
ФПО ВНМУ імені М.І. Пирогова

Лариса ПИПА