

ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професора Похилька Валерія Івановича, проректора ЗВО з науково-педагогічної та виховної роботи Полтавського державного медичного університету на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Бондаренко Тетяни Вікторівни «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції», подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду Д 05.600.061 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Бондаренко Т. В. є оригінальною та актуальною авторською роботою, яка важлива як для теоретичної, так і для практичної медицини, оскільки наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) привертають увагу клініцистів і науковців різних спеціальностей в усьому світі і, звичайно, в Україні. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія належить до безпосередньої причини високої перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації дітей.

Враховуючи відсутність комплексних системних досліджень, що стосуються проблем ранньої діагностики тяжкості первинного ураження ЦНС, прогнозування розвитку незворотних деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку, порушень його гемодинаміки, нервово-психічних та когнітивних розладів, пошуку факторів ризику, набуває сьогодні все більшої актуальності, оскільки від вирішення вищевказаних проблем залежить здоров'я і якість життя дітей України.

Відкриття мережі катамнестичних центрів та регіоналізація перинатальної допомоги в Україні створило можливості надання

висококваліфікованої медичної допомоги й сприяло виходжуванню глибоко недоношених дітей, однак поставило цілу низку питань щодо мультидисциплінарного ведення цих пацієнтів та необхідності розробки реабілітаційних програм.

Отже, поставлена здобувачем мета дисертаційної роботи – удосконалити критерії прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, що перенесли гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в неонатальному періоді та поліпшити віддалені наслідки на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів ІЛ-6, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-а) в якості прогностичних маркерів є вельми сучасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей» (державний реєстраційний № 0115U007075), в якій дисертантка була співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

Результати виконаної роботи мають істотну наукову новизну. Автором отримано дані щодо гендерних особливостей перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді – новонароджені хлопчики з ГІЕ достовірно частіше страждали на апное, судоми та протейніурію.

У роботі вперше встановлено зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-а) у доношених дітей з ГІЕ та несприятливими наслідками ураження мозку у віці 12 місяців, тривалістю ШВЛ і оксигенотерапією.

Дисертанткою доведено, що формування інвалідності внаслідок ГІЕ має гендерні та вікові особливості.

Вперше з'ясовано, що серед патологічних станів у дітей з ГІЕ у віці 3 років переважали анемія (кожна четверта дівчинка та кожний п'ятий

хлопчик), офтальмологічні захворювання склали – 23,5 %, бронхіальна астма – 9,52 % дітей.

Встановлено вперше, що смертність дітей, які перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя, склала 2,72 %. Доповнено, як впливає стан здоров'я матері, акушерські чинники, група крові та резус фактор на перебіг ГІЕ.

Отримано нові дані щодо ранньої реабілітації новонароджених з ГІЕ у неонатальному періоді та поліпшення катамнестичного спостереження за ними до 6 років.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Автором отримано дані про негативний вплив системного запалення на прогнозування несприятливих наслідків ГІЕ у дітей. 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 пацієнтів.

Раннє виявлення біологічних та соціальних чинників ризику щодо психомоторних порушень дає можливість своєчасного покрокового втручання та попередження відставання у фізичному й психосоціальному розвитку дитини.

Сімейноцентрований та мультидисциплінарний підхід, застосування медичної та соціальної корекції негативних наслідків саме в період до трьох років життя з урахуванням гендерних та вікових особливостей надає можливість впливати на наслідки ГІЕ, і як результат, на якість життя дітей з інвалідністю. Розроблений алгоритм має практичну спрямованість і тим самим сприяє зниженню частоти несприятливих медичних подій, пов'язаних з даною патологією.

Результати дослідження впроваджено в роботу центру катамнестичного 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.

Отримані результати наукової роботи можуть бути використані при виданні навчальних посібників з неонатології та педіатрії.

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Представлена дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни виконана на сучасному науково-методичному рівні, відрізняється грамотним, послідовним і системним викладом матеріалу на основі відповідного наукового обґрунтування. Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертаційній роботі Тетяни Вікторівни, базуються на достатньому фактичному матеріалі. Отримані результати є достовірними. У дослідження були залучені 214 дітей віком від 0 до 6 років. Для досліджень дисертанткою використовувались як традиційні, так і новітні методи, що відповідали поставленій меті та завданням дослідження і забезпечили їх повну реалізацію.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають поставленим завданням і відображають результати дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини та містить сучасні й актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати та висновки, отримані дисертанткою, вірогідними.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», викладена державною мовою на 200 сторінках друкованого тексту. Робота складається з традиційних розділів: анотації, переліку умовних позначень, символів, одиниць і термінів, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і трьох додатків.

У вступі дисертанткою логічно і послідовно обґрунтовано доцільність проведення власного дослідження: його актуальність, сформульовано мету та завдання, визначено об'єкт та предмет дослідження, аргументовано описано методи дослідження, показано наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок. Наведена інформація щодо науково-практичних конференцій з апробацією результатів виконаної роботи.

Перший розділ дисертації містить глибокий аналітичний аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури за обраною темою. Цей розділ складається із трьох підрозділів. Дисертантка провела ґрунтовний пошук наукової літератури, її комплексний аналіз, що дало змогу узагальнити та критично осмислити науковий погляд на дану проблему. Завершує розділ короткий підсумок з переліком праць, в яких опубліковано результати даного розділу.

Другий розділ «Дизайн, матеріали та методи дослідження» написаний із визначенням основних етапів виконання наукової роботи. Наведено етапи та методи дослідження, представлена клінічна характеристика обстежених пацієнтів. Розділ відображає умови та хід клінічних і лабораторних досліджень. Використані в роботі методики описані детально. Статистичні методи обробки даних представлені обґрунтовано та відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

У третьому, четвертому, п'ятому та шостому розділах, які є основною частиною дисертації, викладено результати власних досліджень.

У третьому розділі висвітлені чинники перинатального ризику та особливості перебігу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в неонатальному періоді. Даний розділ містить 3 підрозділи. Дисертанткою підтверджено, що дихальні розлади мали місце у кожній третій дитині з легкою ГІЕ, у близько 40 % пацієнтів з помірною ГІЕ та близько 80 % – з важкою ГІЕ. Дівчатка з важкою ГІЕ у 100 % випадків потребували ШВЛ, відсоток хлопчиків склав – 97,1.

У четвертому розділі описується прогностична значущість біохімічних маркерів прозапальних інтерлейкінів 1, 6, ФНП-а в неонатальному періоді щодо формування несприятливих наслідків ГІЕ у дошкільному віці. Отримані дисертанткою дані співпадають з даними інших дослідників щодо суттєвого збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП α в перші дні після народження у дітей, які мають глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців.

У п'ятому розділі проведений аналіз захворюваності дітей під час катамнестичного спостереження протягом 6 років. Дисертанткою встановлено, що у віці 3 років анемія була виявлена у кожній четвертій дівчинки та кожного п'ятого хлопчика з важкою ГІЕ в анамнезі, офтальмологічні захворювання – в 23,5 % хлопчиків, бронхіальна астма – у 9,52 %. Смертність дітей, які перенесли ГІЕ в неонатальному періоді, у перші 6 років життя склала 2,72 %.

У шостому розділі за допомогою факторного та дискримінантного аналізу проведене моделювання можливості виникнення ГІЕ, а також представлена розробка прогностичної оцінки впливу клініко-лабораторних і катамнестичних показників на перебіг енцефалопатії у дітей.

Даний розділ складається з 3 підрозділів. Дисертанткою доведено, що у дітей дискримінантними змінними, які впливають на перебіг енцефалопатії та її тяжкості, є штучної вентиляції легень, низький артеріальний середній

тиск у ранньому неонатальному періоді, а також низька оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині життя.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», представлена удосконалена картина критеріїв прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, які перенесли ГІЕ в ранньому неонатальному періоді та поліпшенню віддалених наслідків на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів – ІЛ-6 та ФНПа як прогностичних маркерів. Дисертантка всебічно аналізує отримані нею результати, вдало використовуючи при цьому дані світової фахової літератури. Сформульовані при цьому твердження мають чіткий, вичерпний характер і сумнівів не викликають.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені 9 висновків та 3 практичних рекомендації, які у повному обсязі відображають результати досліджень і є послідовними. Висновки відповідають сформульованій меті та завданням дослідження, а також повністю підтверджують результати проведеної роботи.

Слід зазначити, що дана робота є однією з небагатьох, в якій представлено шестирічне катамнестичне спостереження та лікування за дітьми з ГІЕ. Роботи такого спрямування сприяють покращенню якості надання медичної допомоги новонародженим і тим самим забезпечують більш високу якість їх життя.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертації викладені у 7 публікаціях. З них 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК вищої кваліфікації МОН України, одна стаття опублікована в фаховому журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus, 3 наукових праці було видано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових

клінічних протоколів щодо лікувальної тактики та катамнестичного спостереження за немовлятами з ГІЕ, резервом поліпшення можливостей корекції несприятливих наслідків енцефалопатії й нових підходів щодо ранньої реабілітації.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно із сучасними міжнародними і вітчизняними документами щодо медичних досліджень у дітей. Текст представлених матеріалів у дисертації Бондаренко Тетяни Вікторівни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Текст дисертації перевірено на плагіат програмним засобом «UNICHEK». Рівень оригінальності роботи становить 84,32%. За перевіркою посилок комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Бондаренко Тетяни Вікторівни заслуговує на загальну позитивну оцінку. В ході рецензування можна зазначити побажання, що не є принциповими та не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність. Так, при наданні даних щодо популяційних особливостей української нації стосовно групових особливостей вказати в якому науковому джерелі наведені ці результати, а також зазначити новітні підходи нейропротективних стратегій в неонатології.

Представлений дизайн дослідження щодо розподілу на групи новонароджених в залежності з ГІЕ у віці 12 місяців з 4-го розділу перенести в розділ 2 «Дизайн, матеріали та методи дослідження».

Представлене в роботі резюме стосовно встановленого негативного впливу групи та резус фактору на виникнення ГІЕ у новонароджених краще було б інтерпретувати як фактор ризику ГІЕ.

Показники в таблицях 6.2, 6.8 для простоти сприйняття бажано подати українською мовою, а не описувати їх в примітках до таблиці. Результати дискримінантного аналізу, що надані в 6-у розділі є досить обтяжливі для оцінки та сприйняття.

З метою більш наглядного розуміння алгоритму дій щодо мінімізації наслідків для здоров'я підростаючого покоління в практичних рекомендаціях подати з представленням конкретних клініко-лабораторних показників дискримінант моделей прогнозування виникнення та перебігу енцефалопатії.

За результатами досліджень варто було б оформити наукову продукцію у вигляді інформаційного листа та нововведення в систему охорони здоров'я України для більш широкого впровадження у практику, що підвищило б практичну складову роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Гостра та хронічна гіпоксія-ішемія призводить до складних каскадних нейроцеребральних порушень у новонародженого. Після відновлення реперфузії у новонароджених, які мали дистрес плода, дихальні розлади відбувається період тимчасового поновлення церебрального метаболізму та настає фаза вторинного пошкодження. Як, на Вашу думку, з патогенетичної точки зору, впливають нейропротективні стратегії на процеси вільнорадикального окислення, мітохондріальної дисфункції, апоптозу та некрозу, враховуючи дані наукових досліджень?

2. Наведіть конкретні докази впливу на результати відновного лікування, яке проводилося амбулаторно в умовах катамнестичного центру для підвищення ефективності втручань при сімейноцентрованості роботи фахівців мультидисциплінарної команди.

3. Резервом соціальних можливостей корекції несприятливих наслідків ГІЕ, згідно вашої роботи, є рання реабілітація у неонатальному періоді та амбулаторна реабілітація в умовах катамнестичних центрів. Охарактеризуйте її більш конкретно та окресліть створений Вами алгоритм.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Бондаренко Тетяни Вікторівни «Педіатричні наслідки перенесеної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених та можливості медичної і соціальної корекції» виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України є завершеним дослідженням, в якому вирішено актуальну проблему сучасної педіатрії – удосконалення критеріїв прогнозу соматичного та психоневрологічного розвитку дітей, які перенесли ГІЕ в ранньому неонатальному періоді та поліпшення віддалених наслідків на підставі нових наукових даних щодо ролі прозапальних цитокінів – ІЛ-6 та ФНП-α в якості прогностичних маркерів. В дисертаційній роботі Бондаренко Тетяни Вікторівни відсутні ознаки академічної недоброчесності, вона 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 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Бондаренко Тетяна Вікторівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

проректор ЗВО з науково-педагогічної
та виховної роботи
Полтавського державного медичного
університету,
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор

Валерій ПОХИЛЬКО