

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії №1 та
неонатології Харківського національного медичного університету

ГОНЧАРЬ МАРГАРИТИ ОЛЕКСАНДРІВНИ

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри дитячої неврології
та медико-соціальної реабілітації

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
МОЗ України

ВОЛОТКО ЛЮДМИЛИ ОЛЕКСАНДРІВНИ

«Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним
гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке
ускладнилось інфекційним процесом». представлена до захисту у спеціалізовану
вчену раду ДФ 26.613.053

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ
України, що утворена наказом МОН України від 03.09.2021 № 965 для розгляду
та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»
(наукова спеціальність 14.01.15 – Нервові хвороби)

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

За останні роки показник обмеженнями життєдіяльності у дітей постійно
збільшується, зокрема за рахунок хвороб нервової системи, які посідають друге
місце серед його причин. Перинатальні ураження нервової системи складають до
65–75 % серед захворювань нервової системи у дітей, як у доношених так і
передчасно народжених.

Відомо, що новонароджені та немовлята відносяться до групи підвищеного
риску розвитку бактеріального менінгіту, приєднання якого значно ускладнює
прогноз перебігу захворювання. Існують спеціальні програми ВООЗ та
Міжнародної педіатричної асоціації (Care for Child Development, Child Feeding
Modules, Early Childhood Development International Pediatric Association Program),
які сприяють проведенню наукових досліджень для розробки ефективних

методів лікування дітей, є спрямованими на роботу із сім'ями для поліпшення здоров'я та розвитку дітей.

За останні десятиліття досягнуто певного прогресу в створенні нейропротекторних засобів, розширене уявлення про молекулярні механізми пошкодження НС, запропоновано використання новітніх технологій лікування ГУ (переривчаста нормобарична гіпоксiterапія, транскраніальна і трансвертебральна мікрополярізація та інш.), дедалі більшої популярності набувають підходи до лікування перинатальної патології ЦНС, спрямовані на максимально можливе відновлення порушених функцій за рахунок використання потенціалу нейропластичності мозку дитини.

Наявні статистичні данні, складність ранньої діагностики і лікування, свідчать на користь того, що розробка науково обґрунтованого підходу до створення алгоритму визначення вірогідності розвитку інфекційних ускладнень (менінгіт) на тлі ГУ ЦНС дозволять удосконалити ранню діагностику захворювання. Наразі вивчення питань щодо уточнення патогенезу розвитку інфекційних ускладнень (менінгіту) у дітей з перинатальним ГУ ЦНС, а також оптимізації ранньої діагностики ускладнень у новонароджених є доцільним і актуальним.

У представлений роботі дисертантом надано аналіз даних комплексного клініко-неврологічного, клініко-лабораторного та інструментального досліджень та визначено прогностично значущі параметри, розроблено математичну модель прогнозування ризику виникнення інфекційної патології (менінгіта) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Викладене вище підкреслює актуальність, теоретичну і практичну значущість дисертаційної роботи Волотко Людмили Олександровни, яка присвячена удосконаленню ранньої діагностики інфекційних ускладнень (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, уточненню механізмів розвитку інфекційного процесу та створенню математичної моделі ймовірності розвитку означеної патології.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П.Л.Шупика МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації (Клініко-катастистичне дослідження розвитку дітей з перенесеним ураженням нервової системи перинатальному періоді) та є самостійним науковим дослідженням (№ держреєстрації 0118U001019). Дисертант був відповідальним виконавцем.

СТУПНЬ ОБГРУНТОВАНОСТІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Волотко Л. О., науково обґрунтовані і викладенні на підставі результатів власних обстежень 100 дітей (з періода новонародженості до 11 місяців 29 днів). Результати дослідження порівнювали с даними у здорових дітей репрезентативних за віком.

У всіх хворих проведено вивчення основних клінічних симптомів, з аналізом даних акушерського анамнезу та оцінкою інструментальних і лабораторних методів дослідження. Робота виконана з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Уперше проведено візначення вмісту гомоцистеїну, нітротирозину, фосфоліпази А2, пептиду S100 у передчасно народжених дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнилось інфекційним процесом (менінгіт).

Автором уточнено патогенетичні механізми розвитку інфекційної патології (менінгіту) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Встановлено, що у новонароджених з ГПУ ЦНС, на відміну від здорових дітей контрольної групи, характерна наявність в анамнезі вагітності патології другої її половини та загроза переривання вагітності. Контингент хворих основної групи відрізняється від групи порівняння превалюванням передчасно народжених дітей та їх низькими показниками за шкалою Апгар.

У дисертації вперше показано, що високий рівень гомоцистеїну у сироватці крові новонароджених дітей може розглядатись як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей, при чому вірогідність розвитку інфекційної патології (менінгіту) у передчасно народжених дітей з високим рівнем гомоцистеїну – в 1,15 раза вище ніж у доношених із синдромами ураження ЦНС і в 8 разів вище ($p<0,05$) ніж у відносно здорових дітей, народжених у строк.

Вперше, на підставі даних комплексного дослідження клініко-неврологічних, клініко-лабораторних, інструментальних характеристик та їх кореляційних взаємовідносин при інфекційній патології ГМ у новонароджених (менінгіт) розроблено математичну модель прогнозування ризику виникнення інфекційних ускладнень на фоні гіпоксично-ішемічного ураження.

Наукова новизна одержаних результатів захищена патентами України на корисну модель:

1) Патент №137340 «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у передчасно народжених новонароджених». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.10.2019. Бюл. №19. Номер заявки: u2019 04986.

2) Патент №137635 «Спосіб ранньої діагностики гнійного менінгіту у новонароджених, що народилися передчасно». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.10.2019. Бюл. №20. Номер заявки: u2019 04976.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо сучасних підходів до розробки алгоритму ранньої діагностики інфекційних ускладнень у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервої системи.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку інфекційних ускладнень (менінгіт) у дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервої системи, який базується на результатах клініко-неврологічних, лабораторних, інструментальних даних з додатковим визначенням нітротирозину ($<1,38$ од.), гомоцестеїну ($>17,9$ од.) у сироватці крові. Крім того, результати роботи стали основою для створення математичної моделі для прогнозування їмовірності розвитку менінгіту у дітей з урахуванням анамнестичних даних.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення як для сучасної медицини, так і для педагогічного процесу кафедр вищих навчальних медичних закладів.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження використовується у навчальному процесі відділення психоневрології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділень патології новонароджених, інфекційних відділень (КНП «Запорізька обласна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, КНП «Чернівецька обласна клінічна дитяча лікарня», ЧОР, м. Чернівці, КП «Дитяча міська клінічна лікарня міської ради», м. Полтава, КНП «Київська міська дитяча

клінічна лікарня №1», м. Київ, КНП «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня», ХОР, м. Херсон, КНП «Житомирська обласна клінічна дитяча лікарня» ЖОР). Кількість актів впровадження 14.

ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основні наукові результати висвітлені у публікаціях та розкривають основний зміст дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 5 – статей (3-у наукових фахових виданнях України, 1 з яких входить до науково метричної бази Web of Science, 2 – у журналах держав, що входять до ЄС (Польща, Болгарія) та 4 тез доповідей (2 у наукових фахових виданнях України, 2 іноземних виданнях (Іспанія, Швеція). 7 – робіт без співавторів. Провідний внесок за обсягом у матеріали публікацій належить дисертанту. Волотко Л. О. брала участь в статистичній обробці та аналізі одержаних результатів та підготовці матеріалів до друку.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація викладена на 160 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків та списку літератури з 203 джерел (з яких 133 латиницею, 70 кирилицею) та додатків. Робота ілюстрована 18 рисунками та 25 таблицями.

У вступі дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображені особистий внесок дисертанта та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

У першому розділі здобувачем детально висвітлено і вдало структуровано інформацію стосовно механізмів виникнення гіпоксично-ішемічного ураження

ЦНС та розвитку інфекційних ускладнень в перинатальному періоді, що віддзеркалює глибоке розуміння автором суті проблеми, що вивчається.

Наведені здобувачем сучасні уявлення стосовно особливостей імунного статусу дітей з інфекційним процесом та опис методів реабілітації дітей з означеню патологією на протязі першого року життя також відображує гарну теоретичну підготовку.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» дисертант обґруntовує принцип планування та проведення наукового дослідження, наводить дизайн дослідження, застосовані клініко-неврологічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження та перелік використаного обладнання. Детально описано статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів. До розділу бажано додати критерії включення та виключення з дослідження, якими користувався автор.

Третій розділ присвячено детальному аналізу клініко-неврологічної характеристики дітей з інфекційним процесом (менінгітом) на тлі гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи. Автором наведено дані стосовно розподілу дітей в групах за гестаційним віком, статтю, наявністю патології вагітності у матері, особливістю неврологічних симптомів, даних інструментального дослідження та ін.

В четвертому розділі представлено наукові та експериментальні данні, обґруntовані підходи до створення математичних моделей діагностики ймовірності виникнення захворювання. Доведено, що у передчасно народжених рівень гомоцістейну більше 17,9 ОД і нітротирозину – менше 1,38 ОД є факторами високого ризику розвитку менінгіту. Запропонована автором модель логістичної регресії дозволяє оцінити рівень вірогідності розвитку менінгіту у недоношених з урахуванням рівнів гомоцестейну і нітротирозину в сироватці крові.

П'ятий розділ дисертантка присвячує аналізу даних катамнестичного спостереження (в 1 місяць, 3, 6 та 9 місяців життя), а саме, динаміці змін в соматичному і неврологічному стані, фізичному і нервово-психічному розвитку дітей після перенесеного менінгіта, який розвинувся на тлі ГУ ЦНС.

В шостому розділі автор узагальнює результати клініко-неврологічних, клініко-лабораторних, інструментальних досліджень та наявних кореляційних зв'язків між кремими показниками. Доведено, що інфекційні ускладнення у дітей з ГПУ ЦНС виникають в 2,7 рази частіше у дітей з низькою масою тіла та показниками за шкалою Апгар нижче 5 балів. Встановлено що рівень гомоцистеїну в сироватці крові має зворотній кореляційний зв'язок з гестаційним віком дитини. Розроблена автором математична модель дозволяє з вірогідністю 95% прогнозувати виникнення вторинних інфекційних процесів (менінгіту) у новонороджених з ГПУ ЦНС.

В цілому, дисертаційна робота Волотко Л.О. викладена літературною українською мовою, лаконічно, з обґрунтуванням наукових положень та висновків. Останні витікають з результатів проведеного автором наукового дослідження. Розділи дисертаційної роботи достатньо ілюстровані таблицями та якісними оригінальними рисунками. Наприкінці кожного розділу власних досліджень здобувач наводить резюме у вигляді ключових проміжних висновків.

Список літературних джерел оформлено згідно з вимогами ДАК, він містить достатню кількість актуальних та сучасних наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ

У процесі вивчення роботи суттєвих недоліків не виявлено; поодинокі стилістичні та технічні зауваження, не є принциповими та не зменшують загальної позитивної оцінки дисертації.

У порядку наукової дискусії бажано отримати відповіді на наступні питання:

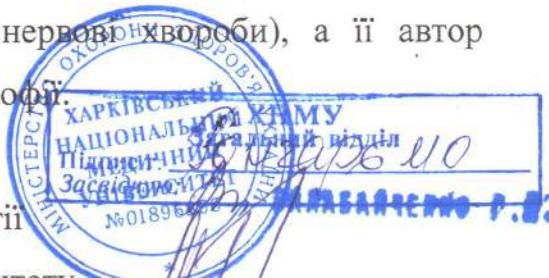
1. Чи виявили Ви зв'язок між рівнем гомоцистеїну і гестаційним віком дитини?
2. Чому, на Вашу думку, у дітей з менінгітом частіше реєструвалась анемія?
3. Що, за Вашими даними, має найбільш суттєвий позитивний вплив на відновлення функцій ЦНС дитини при віддаленому спостереженні?

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Волотко Людмили Олександровні на тему «Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке ускладнилось інфекційним процесом» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорони здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.15 – нервові хвороби), вважаю що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про удосконалення ранньої діагностики інфекційних ускладнень (менінгіт) у дітей перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтуванням положень і висновків, їх достовірністю і повнотою викладу у працях, дисертаційна робота Волотко Людмили Олександровні «Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке ускладнилось інфекційним процесом» повністю відповідає «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудженням ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.15 – нервові хвороби), а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри педіатрії №1 та неонатології
Харківського національного медичного університету,
професор, доктор медичних наук



М. О. Гончаръ

21. 09. 2021