

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора кафедри педіатрії
і неонатології факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького
Няньковської Олени Сергіївни
на дисертаційну роботу Дробчак Марти Ігорівни
«Нейропсихологічні порушення розвитку у дітей із різноманітною спадковою
патологією», подану до Разової спеціалізованої вченої ради
ДФ 35.600.131 при Львівському національному
медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми

Порушений нейророзвиток є наслідком складної взаємодії генетичних і зовнішніх факторів. Незважаючи на значний прогрес у вивченні психіатричних та психолого-педагогічних аспектів нейропсихологічних порушень, важливою залишається їхня генетична складова. Верифікація спадкової патології за допомогою сучасних молекулярно-генетичних методів (панельне секвенування, WES, CNV-аналіз) є критичною для розуміння механізмів розвитку порушень, визначення специфічних органів-мішеней та оптимізації терапевтичної тактики.

Значна частина випадків має спадкову природу та пов'язана з хромосомними аномаліями, мікрodelеційними синдромами або мутаціями в окремих генах. Грубі зміни в кількості чи структурі хромосом можуть призводити до тяжких когнітивних і нейророзвиткових порушень. Так, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY) супроводжується легкими когнітивними порушеннями, поведінковими проблемами, синдром Тернера (45,X) – порушенням просторового мислення, гіперактивністю. Також мікрodelеційні та мікродуплікаційні синдроми (субмікроскопічні аномалії, що порушують експресію критичних для нейророзвитку генів): синдром делеції 22q11.2' (синдром Ді- Джорджі) – затримка мовлення, порушення імунітету, вроджені

вади розвитку; синдром Вільямса (7q11.23) – затримка мовлення, вроджені вади серця; синдром делеції 16p11.2 – асоційований із розладами аутистичного спектра (РАС), гіперактивністю; синдром Ангельмана (15q11-q13, UBE3A) – гіперактивність, атаксія, відсутність мовлення; Прадера-Віллі синдром (15q11-q13, геномний імпринтинг) – гіпотонія, гіперфагія, затримка мовлення; синдром Сміта-Магеніса (17p11.2) – когнітивні порушення, агресія. Розлади нейророзвитку асоціюються з гетерогенною групою, які можуть мати як моногенну природу (патогенні варіанти в генах *SHANK3*, *MECP2*, *SCN2A*, *TSC1/2*, *FOXP1*), *SCN1A* (синдром Драве), *SCN2A* – важкі епілептичні енцефалопатії, когнітивний регрес, *MECP2* (синдром Ретта) – регуляція експресії генів у нейронах, тяжкі порушення мовлення. Зміни в окремих генах можуть впливати на синаптичну пластичність, нейромедіаторні системи та розвиток нервової системи.

Раннє виявлення генетичних чинників нейророзвиткових порушень є важливим для розробки персоналізованих підходів до реабілітації та соціальної адаптації пацієнтів. Враховуючи значний вплив цих станів на якість життя не лише дитини, а й її родини, необхідний міждисциплінарний підхід, що включає координацію зусиль генетиків, неврологів, психіатрів, логопедів і фахівців з корекційної педагогіки.

Таким чином, інтеграція молекулярно-генетичних досліджень у стандартну діагностичну практику є перспективним напрямом, що дозволить покращити розуміння етіології цих станів, підвищити ефективність терапії та сприяти соціальній інтеграції дітей із порушеним нейророзвитком.

Дисертаційна робота проведена у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького та є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ДУ «Інститут спадкової патології Академії медичних наук України «Поширеність та спектр природжених вад розвитку в родинах з різноманітною спадковою та мультифакторною патологією» (№ держреєстрації 0119U003647) у 2020-2022 рр., «Генетична верифікація синдромальної та мультифакторної природженої

патології» (№ держреєстрації 0123U101681) у 2023-2025 рр., «Ефективність ранньої діагностики моногенної спадкової патології в Україні з огляду на існуючий стан та перспективи розвитку програм масового неонатального скринінгу» (№ держреєстрації 0123U101700) у 2023-2025 рр.

Наукова новизна

Наукова новизна дослідження, представленого у дисертаційній роботі Дробчак Марти Ігорівни, полягає у виявленні специфічних нейропсихологічних і когнітивних характеристик дітей із генетичною патологією залежно від типу (хромосомна, моногенна, мікрделеційна). Проведено систематичний аналіз клінічних особливостей дітей кожної групи з різноманітною спадковою патологією.

Було оцінено притаманні нейропсихологічні порушення когнітивної, емоційно-вольової та поведінкової сфер, порушення пам'яті, уваги, мовлення, моторики у дітей із певними спадковими синдромами (фенілкетонурія, синдром Дауна, нейрофіброматоз, синдром Прадера – Віллі тощо).

Виокремлено та систематизовано цілий ряд своєрідних психологічних характеристик, наявність яких асоціюється із порушеннями нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Вперше підтверджено, що нейропсихологічні характеристики (латералізація та мовлення) і соціальні аспекти (взаємодія з лікарем на візиті) є характерними чинниками прояву у дітей з різноманітною спадковою патологією.

Проаналізовано відмінності між групами дітей із хромосомними, моногенними та мікрделеційними синдромами, що впливають на нейропсихологічний розвиток дітей. Встановлено, що діти з хромосомною патологією мають вищу схильність до ендокринних порушень, діти з моногенними захворюваннями частіше страждають на вади розвитку опорно-рухового апарату, а мікрделеційна патологія має широкий спектр офтальмологічних проявів.

Вперше встановлено системні кореляції між типом генетичної патології, (хромосомною, мікрделеційною, моногенною) та показниками когнітивного,

сенсомоторного й ендокринного розвитку у дітей. Виявлено синдром-специфічні патерни ураження, компенсаторні сенсорні механізми та критичну роль ранньої діагностики для збереження функціонального потенціалу.

Ці результати є основою для розробки мультидисциплінарних підходів до ранньої клінічної діагностики та індивідуалізованої реабілітації, що сприяє поліпшенню соціальної адаптації, когнітивного розвитку та загальної якості життя дітей із генетичними захворюваннями.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони дозволяють удосконалити діагностичні, корекційні та реабілітаційні заходи для дітей із генетичною патологією, враховуючи їх нейропсихологічні та когнітивні особливості.

Запропоновано діагностичний інструментарій, який забезпечує комплексну оцінку моторних, когнітивних, мовленнєвих та соціальних функцій дітей із хромосомною, моногенною та мікрodelеційною патологією.

Отримані дані можуть бути використані для створення індивідуальних програм ранньої реабілітації, орієнтованих на стимуляцію великих моторних навичок, мовлення, сенсорної інтеграції та когнітивних здібностей.

Виявлені взаємозв'язки між нейропсихологічними характеристиками та інтелектуальними показниками сприяють адаптації методів корекції до конкретних порушень у кожної дитини.

Результати дослідження дозволяють прогнозувати перебіг розвитку дитини, враховуючи специфіку генетичного порушення, та визначати ризики супутніх патологій, таких як порушення функції щитоподібної залози, офтальмологічні аномалії чи дефекти опорно-рухового апарату.

Рекомендації щодо раннього скринінгу і моніторингу дітей із генетичними захворюваннями можуть бути інтегровані в практику дитячих лікарів, неврологів, психологів та педагогів.

На основі результатів будуть запропоновані рекомендації для батьків із метою оптимізації їхньої участі в процесі реабілітації та покращення взаємодії з дитиною.

Розроблені підходи до соціальної підтримки дітей із порушеннями розвитку сприятимуть їхній адаптації в суспільстві та підвищенню якості життя.

Отримані результати можуть бути впроваджені в практику медичних та освітніх установ, а також використані для підготовки фахівців у галузі генетики, нейропсихології та реабілітації.

Результати дисертаційної роботи **впроваджено** в практичну діяльність 4-ох дитячих лікувально-профілактичних установ м. Львова та Львівської області:

Центр дитячої медицини. Лікарня «ОХМАТДИТ»; «Бродівська ЦМЛ БМР ЛО»; медико-генетичний центр ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України»;

Кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ імені Данила Галицького ; мережа медичних центрів «ВЕСЕЛКА».

Теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються у науковій роботі ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» та в навчальному процесі кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Дисертаційне дослідження проведено на належному науково-методичному рівні та відповідає сучасним вимогам, які визначені МОН України. Виконана дисертація є ретельно спланованою, добре структурованою та систематизованою. Результати дослідження базуються на достатній кількості клінічних спостережень, що підтверджено відповідним статистичним аналізом, який був проведений на етапі планування роботи. Методи дослідження, які використані авторкою, а саме клінічні, цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження, анкетне опитування, метод ультразвукової діагностики, огляд вузькопрофільних фахівців, біохімічні методи обстеження та аналітично-статистичні методи, є сучасними, коректно вибраними та відповідають

поставленій меті та завданням роботи. Рисунки та таблиці, наведені дисертанткою, в достатній мірі ілюструють отримані результати. Статистично обґрунтований обсяг клінічного матеріалу, об'єм та якість проведених досліджень, а також об'єктивність наведених результатів, що підтверджено статистично, визначають високий ступінь достовірності основних наукових положень дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

Клінічне дослідження було проведено згідно з вимогами щодо безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав та гідності людини відповідно до основних положень GCP, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень з участю людей. Дисертаційне дослідження було схваленим комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 23.05.2022, протокол № 1 від 20.01.2025).

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті, 2 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus, (з них - 1 в науковому закордонному виданні); 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій. Матеріал, що наведений у публікаціях, узгоджується із результатами дисертації та у повній мірі відображає її зміст.

Оцінка структури дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 186 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Матеріал ілюстрований у 27 таблицях та 15 рисунках. Показник літератури містить 185 джерел, з них – 35 кирилицею. Структура дисертаційної роботи відповідає діючим вимогам.

У вступі авторкою у повній мірі обґрунтовано актуальність досліджуваної проблеми, наведено мету та завдання роботи, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів. Також зазначено особистий внесок дисертантки, інформацію про апробацію результатів дослідження та кількість опублікованих праць.

Перший розділ є ретельним аналізом літературних джерел, в тому числі й англомовних, що висвітлюють особливості порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією, в тому числі з хромосомною патологією, мікроделеційними синдромами, з моногенною патологією та способи оцінки нейропсихологічних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією. У п'яти підрозділах авторкою детально описано актуальний стан проблеми у світі й зокрема в Україні.

У другому розділі дисертанткою зазначено використані у дослідженні матеріали та методи, а також обґрунтовано доцільність їх застосування. В розділі представлено порівняльну характеристику дітей із основної та контрольної груп, а також детально описано кожен із використаних методик. Статистичний аналіз отриманих результатів і даних від всіх типів досліджень проводився з використанням методів описової (параметричної і непараметричної) та аналітичної статистики із застосуванням програмного забезпечення R Studio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4. Дизайн дослідження розроблено у відповідності до сучасних вимог, застосовані методи є коректними і відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

У третьому розділі авторка дає оцінку параметрів орієнтації у дітей з різноманітною спадковою патологією, проводить порівняльну характеристика комунікативних та поведінкових навичок у дітей з мікроделеційною патологією, характеризує особливості комунікативних та поведінкових навичок у дітей з моногенною патологією, відмічаючи суттєву різницю нейропсихологічних порушень у дітей з хромосомною патологією, з мікроделеційними синдромами та при моногенній патології.

Четвертий розділ, що побудований із 4 підрозділів, присвячений характеристиці соматичної патології у обстежуваних дітей. Розглянуто особливості ендокринних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією, подані показники офтальмологічних порушень у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями. Висвітлена своєрідність ортопедичних порушень у дітей з різноманітною спадковою патологією. В останньому підрозділі подано удосконалення алгоритму діагностики порушеного нейророзвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією.

У п'ятому розділі дисертантка характеризує результати інструментальних та біохімічних методів дослідження дітей із різноманітною спадковою патологією. Аналізується частота патологічних проявів при УЗД внутрішніх органів, ураження щитоподібної залози у дітей з хромосомною, моногенною та мікрделеційною патологіями, структурні та функціональні порушення серцево-судинної системи у цих дітей при ЕХО-КГ. Порівнюються рівні креатиніну та рівні тиреотропного гормону у дітей при різноманітних спадкових патологіях.

Шостий розділ присвячений вивченню взаємозв'язку між психологічною характеристикою, соматичною патологією та результатами параклінічних методів обстеження у дітей з мікрделеційною патологією, у дітей з моногенною патологією та у дітей з хромосомною патологією та виявлено, що дані захворювання мають комплексний мультисистемний вплив на сенсорно-когнітивний розвиток, з вираженими кореляціями між неврологічними, офтальмологічними й поведінковими показниками.

В сьомому розділі дисертанткою представлена регресійна модель ймовірності виникнення порушень нейропсихологічного розвитку у дітей з різноманітною спадковою патологією. У ході виконання роботи за методом логістичної регресії з прогресивною селекцією були виокремлені чинники, які при поєднаній дії мають вплив на порушення пізнавальних здібностей у цих дітей.

В восьмому заключному розділі дисертанткою проведено аналіз, обговорення та узагальнення отриманих результатів. Висновки та практичні рекомендації логічно обґрунтовані та у повній мірі відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

Первинна експертиза на наявність плагіату була проведена із використанням відповідного програмного забезпечення і підтвердила оригінальність тексту, середня частка авторського тексту в дисертаційній роботі становить 96,3 %. Поршень принципів академічної доброчесності не виявлено. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Зауваження та побажання до дисертаційної роботи

Принципових зауважень до мети, завдань дисертаційної роботи, методичних підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації отриманих результатів немає. При вивченні роботи було виявлено поодинокі орфографічні і стилістичні помилки. Вказані зауваження не є принциповими та не впливають на якість роботи та загальну її оцінку.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання:

1. При якій генетичній патології найбільш вираженим є метаболічний синдром, що проявляється ожирінням у дітей?
2. Які генетичні методи обстеження є найбільш інформативними при метаболічному синдромі у дітей із порушенням нейророзвитком?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота здобувачки Дробчак Марти Ігорівни «Нейропсихологічні порушення розвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертантці вдалося досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй дисертаційній роботі Дробчак М. І. описала вирішення актуального завдання, що полягає у вивченню психологічних характеристик дітей раннього віку з порушеннями нейророзвитку з метою ідентифікації можливого спадкового (генетичного) підґрунтя зазначеної патології.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Дробчак Марти Ігорівни «Нейропсихологічні порушення розвитку у дітей із різноманітною спадковою патологією», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Дисертантка Дробчак М. І. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент

Професор кафедри педіатрії
і неонатології факультету
післядипломної освіти ДНП
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор



Підпис _____
Засвідчую _____
Провідний фахівець
відділу кадрів
ДНП "ЛМНУ імені Данила Галицького"

Олена НЯНЬКОВСЬКА