

ВІДГУК

офіційного опонента

провідного наукового співробітника відділення неонатології
ДУ "Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України",
доктора медичних наук, професора **Воробйової Ольги Володимирівни**
на дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії
аспіранта очної (вечірньої) форми навчання кафедри анестезіології та
інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету
Давиденко Аліни Володимирівни на тему: «Удосконалення діагностики,
прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими
з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи,
які народились від матерів з метаболічним синдромом»
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дослідження.

Метаболічний синдром (МС) є суттєвою проблемою для світової медицини, що зумовлено, з одного боку, постійним зростанням його поширеності в загальній популяції, а з іншого – високим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень. За даними досліджень американських авторів, МС відзначається у 20% жінок на момент вагітності й загалом діагностується у 30% жінок репродуктивного віку, підвищує ризик проведення операції кесаревого розтину в 2 рази. МС під час вагітності ускладнює гармонійний внутрішньоутробний розвиток та впливає на формування патології плода, зокрема внутрішньоутробної гіпоксії, гострого дистресу, асфіксії при народженні, підвищує ризик перинатальної смертності, а також асоційований із більш високим ризиком ускладнень при пологах.

Одним із загрозливих станів при народженні дитини, особливо на тлі ante-/пери-/неонатальних чинників ризику, – асфіксія. Відомо, що близько 4 млн. дітей щорічно народжуються з асфіксією, це призводить до 1 млн.

смертей (24% всіх випадків смертей новонароджених) і 42 млн. років життя з поправкою на інвалідність.

На сьогодні доведено, що асфіксія може призвести до ушкодження клітин головного мозку з реалізацією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) новонароджених дітей. ГІЕ є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та педіатрії, оскільки залишається однією з основних причин інвалідності доношених дітей та однією з найбільш загальновизнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту або мовних, рухових та поведінкових порушень у дітей без важких інвалідизуючих наслідків. Багаточисельні, різнопланові роботи, присвячені вивченню ранніх та віддалених несприятливих наслідків тяжкої гіпоксії та тяжкої ГІЕ у новонароджених дітей розкривають актуальність проблеми як для неонатології, так і для педіатрії. Але дотепер є дуже мало досліджень, зосереджених на оцінці впливу комплексних метаболічних факторів, клініко-метаболічних особливостей станів, пов'язаних із гіпоксією, у немовлят, які народилися від матерів із метаболічним синдромом. Зокрема нез'ясованими залишаються питання щодо внеску материнських та неонатальних генотипів, ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків дії гіпоксії/ішемії на плід під час вагітності та пологів. Остаточного нез'ясованими залишаються чутливість біомаркерів точного передбачення розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків, пов'язаних із асфіксією; відсутні стандарти та алгоритми катамнестичного спостереження за немовлятами, які народилися з асфіксією від матерів із МС.

Таким чином, актуальність теми дисертації Давиденко Аліни Володимирівни на тему: «Удосконалення діагностики, прогнозування та катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом», що ставить за мету удосконалення діагностики,

прогнозування, катамнестичного спостереження за немовлятами з ГІЕ, які народились від матерів із метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також впливу порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, сіалових кислот та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари «мати-дитина» на розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків, не викликає сумніву.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України: «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічним порушенням у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020/2024 рр.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

В дисертаційній роботі Давиденко А.В. *уперше*:

- встановлено вплив низки варіантів генотипів *eNOS* гена (rs1799983 SNP) матері на розвиток тяжких синдромів у її дитини в ранньому неонатальному періоді, зокрема на застосування штучної вентиляції легень під час проведення первинної реанімації новонародженого (ВШ 6,30, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування TT&GG-GT), на розвиток дихальних розладів (ВШ 12,21, $p=0,001$ у рецесивній моделі успадкування та ВШ 8,27, $p=0,008$ у кодомінантній моделі успадкування GT&GG), серцевої недостатності (ВШ 5,66, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування), а також вплив генотипу *eNOS* гена дитини на розвиток дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді (ВШ 5,05, $p=0,048$ у рецесивній моделі успадкування);

- визначено вплив низки варіантів генотипів матері на гемодинамічну адаптацію її дитини відразу після народження, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком систолічного АТ дитини на 1 добу життя

дитини з материнським генотипом GG гена *eNOS* у кодомінантній, ($p=0,053$) та наддомінантній (GT& GG-TT) моделях успадкування ($p=0,058$) та між систолічним АТ дитини та материнським генотипом СТ гена *IL1B* у кодомінантній моделі СТ&CC ($p=0,028$), у доміантній моделі GT-TT&GG ($p=0,036$) та в наддомінантній моделі ($p=0,028$), що слід розглядати як формування ендотеліальної дисфункції у немовлят з ГІЕ, які народились від матерів з МС;

- доведено роль нітратів/нітритів та сіалових кислот у пролонгації патофізіологічних процесів, ініційованих дією гіпоксії/ішемії, що призводить до розвитку несприятливих наслідків у немовлят упродовж першого року життя, і підтверджується вищими рівнями нітратів, нітритів та сіалових кислот у дітей з ГІУ ЦНС, відносно дітей без ГІУ ЦНС, при цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,06$), МДА (Coef. 1,28, $p=0,014$) та з генотипом гена *IL1B* (C3953T, rs1143634) у доміантній моделі успадкування (СТ-TT&CC);

- визначено несприятливу динаміку упродовж перших 9 місяців життя кількості немовлят з ГІЕ, які народилися від матерів із МС, і які мають відхилення у фізичному розвитку, зокрема майже сталою залишається відсоткова кількість дітей у 1 групі, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ, при народженні, у 6 та 9 місяців життя (відповідно 40,7%, 22,2% та 18,5%), на тлі достовірної спадної динаміки таких дітей у 2 групі (44,4%, 0% та 5,5%), також підйомною є динаміка відсоткової кількості дітей, які були оцінені більше за 80%, у 1 групі (відповідно 22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі (відповідно 22,2%, 5,5% та 0%).

- обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за новонародженими з ГІЕ, які народились від матерів із МС, таких діагностичних досліджень: визначення варіантів генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1β* (C3953T, RS1143634) у матері та дитини, визначення рівня нітратів/нітритів, сіалових кислот у сечі на 2 добу життя та у 6 місяців дитини,

а також скеровування немовлят у центри катамнестичного спостереження, оцінювання фізичного розвитку за шкалою співставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ із народження і упродовж усього періоду катамнестичного спостереження.

Набули подальшого розвитку знання щодо:

- особливостей мультиорганних клінічних проявів ГІЕ в передчасно народжених та доношених новонароджених, особливостей ранньої адаптації немовлят, які народились від матерів із МС;

- особливостей гемодинаміки у немовлят з ГІЕ залежно від наявності МС у матері на підставі дослідження клінічних та ехокардіографічних показників;

- переваг оцінювання немовлят за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ при народженні та під час катамнестичного спостереження;

- частоту віддалених несприятливих наслідків у немовлят з ГІЕ, які народилися від матерів з МС;

- особливостей метаболічного профілю та біомаркерів розвитку ГІЕ у новонароджених

- прогнозування розвитку ГІЕ, ГІУ ЦНС та затримки нервово-психічного розвитку за клінічними, генетичними, біохімічними прогностичними змінними з визначенням операційних характеристик діагностичних тестів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Дисертанткою проведено проспективне дослідження, яке включало клінічне оцінювання та спостереження за дітьми упродовж перших 9 місяців життя.

На підставі проведеного детального аналізу даних Давиденко А.В. визначені наукові положення, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Які є цілком науково обґрунтованими та відповідають

досягненню поставленої мети та вирішенню завдань дослідження. Об'єм вибірки є достатнім для отримання статистично і клінічно значущих результатів. Ґрунтовність висновків доведена сучасними методиками статистичного аналізу.

Дисертаційна робота узгоджена з Комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету, відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичним нормам роботи з хворими згідно Гельсінської декларації.

Практичне значення результатів.

Дисертаційна робота Давиденко А.В. має практичне значення, адже автором обґрунтовано, удосконалено та запропоновано в практику діяльності неонатальних відділень, родопомічних та перинатальних центрів алгоритмів спостереження після народження протягом раннього неонатального періоду, далі – після виписки зі стаціонару за дітьми з ГПЕ, які народились від матерів із МС, прогностичні моделі щодо розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків, а також обґрунтовано доцільність проведення генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена *eNOS* та *IL1B* у парі «мати-дитина».

Впровадження в практику.

Одержані результати впроваджено у практичну діяльність відділень патології новонароджених та відділень інтенсивної терапії новонароджених: КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», КНП «Міська лікарня медичної Кропивницької міської ради», КНМТ «Кременчуцький перинатальний центр II рівня», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР.

Доповнені навчальні програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах: на кафедрах педіатрії № 1 з пропедевтикою та

неонатологією Полтавського державного медичного університету, педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету, педіатрії № 2 Тернопільського НМУ рситету ім. І.Я. Горбачевського.

Повнота оприлюднення наукових положень дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені в 9 наукових працях, із них 2 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 4 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 236 сторінках друкованого тексту, з яких 146 сторінок займає основний текст. Робота складається з чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 261 найменування (кирилицею та латиницею). Роботу ілюстровано 70 таблицями і 19 рисунками.

Вступ. Дисертантка обґрунтовує актуальність роботи, наукову новизну, практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та 6 завдань роботи.

Розділ 1 розкриває повною мірою проблемні питання клініко-метаболічного прогнозування розвитку гіпоксичних уражень у дітей протягом першого року життя та обговоренню сучасних алгоритмів спостереження за ними, представляє собою огляд сучасної літератури. В розділі висвітлюються новітні літературні дані про поширеність та наслідки перинатальної асфіксія, епідеміології ГІЕ та наслідки для дітей. Надано матеріал щодо особливостей основних патофізіологічних шляхів дії ГІЕ на ЦНС новонароджених, біомаркери розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків пов'язаних із ГІЕ. Наглядно показана складна роль генетичної детермінанти в патофізіологічних шляхах розвитку клінічних синдромів, пов'язаних із гіпоксією/ішемією, у немовлят. Аналітичний огляд літератури свідчить про

достатній рівень компетентності автора і є обґрунтуванням доцільності проведеного дослідження.

У розділі 2 містяться дані стосовно дизайну дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, проведення ретроспективного аналізу; викладена загальна характеристика обстежених дітей. Автором наведено клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження, які були використані в роботі. Особливої уваги заслуговує молекулярно-генетичний метод дослідження, виконаний на сучасному, науковому рівні.

Безпосередньо оцінювання та обстеження дітей було проведено у два етапи. На I етапі дослідження типу «випадок-контроль» включено 125 дітей, які лікувались протягом 2022-2024 років у Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. У I групу ввійшли немовлята, народжені матерями з МС, і які мали ГПЕ (n=45), у II групу – немовлята, які народились від матерів без МС і без проявів ГПЕ (n=79). У свою чергу перша група була розподілена на дві підгрупи: підгрупа 1А (30 дітей) включала передчасно народжених немовлят з ГПЕ, підгрупа 1-Б (15 дітей) – доношених новонароджених з ГПЕ. Відповідно було сформовано і 2 підгрупи другої групи 2А (n=19) та 2Б (n=60). На цьому етапі проведено також генетичне дослідження 45 пар «мати-дитина» першої групи та 60 пар «мати-дитина» другої групи.

На II етапі дослідження проведено оцінювання стану немовлят у 9 місячному віці у 27 з 45 немовлят першої групи та у 18 немовлят другої групи. Решта немовлят як першої, так і другої групи переїхали в інше місце або їхні батьки відмовились від спостереження та проведення додаткових лабораторних обстежень.

Під час дослідження вивчено клініко-антропометричні дані дітей протягом перших 9 місяців життя, зокрема захворюваність, фізичний розвиток за шкалами Фентона, та шкалою співставлення маси до довжини тіла за стандартами ВООЗ із визначенням середніх значень, перцентилей; стан

гемодинаміки за клінічними та ехокардіографічними показниками, особливості обміну оксиду азоту (за даними рівня нітратів та нітритів у сечі) при народженні та у 6 місяців життя дитини, малоновий діальдегід та сіалові кислоти в сечі немовлят у 6 місяців життя; проаналізовано зв'язок між двома функціональними SNP *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) та низкою перинатальних, клінічних та метаболічних показників, які під час дослідження виявилися ключовими в розвитку гіпоксичних уражень ЦНС у немовлят упродовж перших 9 місяців життя дитини.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики та простого й множинного логістичного регресійного аналізу, зокрема за Пуасоном (розраховували Coef. та його 95% ДІ). Усі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$, проте звертали увагу й на показники при рівні достовірності $p < 0,1$, оскільки за деякими показниками дослідження проводилося в невеликих вибірках дітей. Прогностичну цінність клінічних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0.

Розділ 3 присвячено оцінці клінічних проявів та метаболічних маркерів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в доношених та передчасно народжених немовлят, які народились від матерів із метаболічним синдромом.

В розділі розкрито результати ретроспективного аналізу материнських анте-/перинатальних факторів, що впливали на стан дітей після народження та перебіг ГІЕ. Так, у матерів дітей із ГІЕ, порівняно з матерями дітей без ГІЕ, під час вагітності та пологів достовірно частіше діагностували прееклампсію, анемію, передчасне вилиття навколоплідних вод, відшарування плаценти та амніотомія, операцію кесаревого розтину.

Проаналізовано клініко-лабораторні особливості у новонароджених обстежених груп. У немовлят досліджуваних груп поряд із ГІЕ діагностувалися ураження органів та систем, що підтвердилося клінічними та інструментальними показниками з боку нервової системи, органів дихання,

серцево-судинної, проведена оцінка тривалості лікування передчасно народжених та доношених новонароджених у ВІТН. У немовлят досліджуваних груп виявлено метаболічні маркери поліорганного ураження ЦНС гіпоксичного генезу, зокрема: достовірно нижчі рівні рН на першу добу життя та рН на шосту 6 добу життя, а також вищі рівні pCO_2 , АСТ і АЛТ на першу добу життя. У немовлят із ГІЕ виявлено зміни обміну оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі на 2 добу життя, зокрема: достовірно вищі рівні нітратів у передчасно народжених немовлят із ГІЕ відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ (3,95 нмоль/л проти 2,16 нмоль/л, $p=0,036$), при цьому рівень нітратів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на ГВ (ВШ 4,25, $p=0,005$) та Сер.АТ на першу добу життя (Coef 0,041, $p=0,017$) за множинною регресією за Пуассоном після корекції на ГВ дитини; достовірно вищі рівні нітритів як у передчасно народжених, так і доношених новонароджених із ГІЕ відносно немовлят без ГІЕ (відповідно 1,76 нмоль/л проти 0,80 нмоль/л; $p=0,025$ та 1,62 нмоль/л проти 0,76 нмоль/л; $p=0,042$), при цьому рівень нітритів достовірно асоціюється з розвитком ГІЕ (ВШ 22,0, $p=0,003$) за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на ГВ та сер.АТ на першу добу життя (Coef=0,091, $p=0,006$) та скоротливою здатністю міокарда (Coef=0,064, $p=0,07$) за множинною регресією за Пуассоном після корекції на ГВ дитини.

Виявлено достовірний зв'язок (скорегований на гестаційний вік) нітратів/нітритів з рН, на 6 добу життя (Coef= -2,88, $p=0,04$ та Coef=-0,01, $p<0,001$), рівнів нітритів із креатиніном (Coef=-0,10, $p<0,001$) та з ЛДГ (Coef=0,04, $p<0,001$), що свідчить про залучення нітратів/нітритів у патофізіологічні шляхи розвитку поліорганних уражень у немовлят із ГІЕ та пролонгацію цих порушень упродовж раннього неонатального періоду.

Розділ 4 присвячений оцінці нервово-психічного, фізичного розвитку та особливостей метаболізму у немовлят груп спостереження протягом першого року життя. Було встановлено, що у немовлят 1 групи медіанне значення перцентилі маси тіла при народженні було достовірно більшим за медіанне

значення перцентилі маси тіла дітей другої групи, що було пояснено наявним МС у матерів дітей 1 групи. Проте, не виявлено достовірних відмінностей у значеннях перцентилі показника співвідношення маси й довжини тіла за стандартами ВООЗ, але зафіксовано більше розсіяння значень показника співвідношення маси і довжини тіла щодо його медіанного значення. У дітей 9 місячного віку як при оцінюванні при народженні, так при оцінюванні в 6 місячному віці, наявні майже однакові міжквартильні інтервали ($Q_1-Q_3=51\%$ проти $Q_1-Q_3=60,5\%$) та дисперсії (1130,62 та 1268,25) перцентилі маси тіла в дітей першої та другої груп; динаміка міжквартильного інтервалу перцентилі маси тіла в дітей першої групи, становила 32‰ при народженні, 31‰ у 6 місяців життя та 51‰ у 9 місяців життя, в той час як міжквартильний інтервал перцентилі співвідношення маси до довжини становив відповідно 80‰, 64‰ та 66‰. Аналогічні тенденції отримано і для показника дисперсії, який для перцентилі маси тіла становив відповідно 774,92, 852,53 та 1130,62, а для перцентилі співвідношення маси тіла до довжини 1609,45, 1006,34 та 1173,45; застосування шкали співвідношення маси тіла до довжини демонструвало досить вагому кількість немовлят, які мають значення менше за 10‰ та більше 80‰, зокрема майже 26% немовлят у 6 місяців та 37% немовлят у 9-місячному віці першої групи були оцінені вище за $\geq 80\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ. І хоча ми не отримали достовірного збільшення кількості таких дітей при їх оцінюванні в 6 та 9 місяців; сталою залишилася кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ при народженні, в 6 та 9 місяців життя (відповідно 40,7%, 22,2% та 18,5%) на тлі негативної динаміки серед пацієнтів 2 групи відповідно 44,4%, 0% та 5,5%). Встановлена тенденція до збільшення кількості дітей 1 групи $\geq 80\%$ (22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі (22,2%, 5,5% та 0%), тобто наявність МС у матері та ГІЕ при народженні є чинниками, які призводять до порушення фізичного розвитку упродовж першого року життя.

Проведений аналіз метаболічного профілю в немовлят 6 місячного віку показав, що: медіанне значення концентрації нітритів у дітей 1 групи було достовірно вищим, ніж у дітей другої групи (Me 2,73 ($Q_1=1,97$; $Q_3=3,34$) нмоль/л проти 1,21 ($Q_1=1,21$; $Q_3=1,52$) нмоль/л, $p<0,001$). Що стосується нітратів, то в немовлят першої групи медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей у 6-місячному віці життя було також достовірно вищим за медіанне значення концентрації нітратів у сечі дітей другої групи 5,47 ($Q_1=4,25$; $Q_3=6,69$) нмоль/л проти 2,43 ($Q_1=2,13$; $Q_3=2,74$) нмоль/л, $p<0,001$. На відміну від динаміки змін нітритів у немовлят обстежених груп, медіанне значення концентрації нітратів достовірно підвищився в групі дітей із ГІУ ЦНС із 3,65 нмоль/л до 5,47 нмоль/л, $p=0,010$. У дітей другої групи медіанне значення концентрації нітратів дещо підвищилося з 1,82 нмоль/л до 2,43 нмоль/л, $p=0,08$, але це підвищення було на межі статистичної значущості - менше за 0,1; у дітей I групи був дещо вищий рівень сіалових кислот, відносно дітей II групи (0,27 ммоль/л проти 0,12 ммоль/л, $p=0,073$). При цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,062$) та МДА (Coef. 1,27, $p=0,014$) після корекції на ГВ дитини. І хоча рівень достовірності становить $p<0,1$, потрібні подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування остаточної ролі сіалових кислот у розвитку та пролонгації гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС протягом першого року життя.

У п'ятому розділі вивчався вплив материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1B* (C3953T, RS1143634) на клінічні та метаболічні особливості перебігу ГІУ ЦНС у дітей. Завданням на цьому етапі дослідження стало встановлення зв'язку материнських та неонатальних функціональних поліморфічних генотипів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) генів з низкою перинатальних, клінічних і метаболічних показників, є достовірними маркерами розвитку ГІУ ЦНС у немовлят. У дослідження було включено 45 пар «мати-дитина» першої групи та 60 пар «мати-дитина» другої групи. У дослідження включено було 1 двійню, тому генетичне дослідження проведено у 44 матерів та 45 дітей першої групи.

Показано, що найкращі операційні характеристики мають прогностичні моделі розвитку ГІЕ, що містять рівень нітритів, ГВ та рівень АЛТ (І модель) та рівень нітритів, ГВ та рівень АСТ (друга модель), зокрема площа під ROC кривою в першій моделі становила 0,9952, а в другій 0,9279, тому визначення нітритів у сечі є оптимальним біомаркером щодо прогнозування розвитку ГІЕ упродовж раннього неонатального періоду.

Встановлено, що найкращі операційні характеристики мають прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС немовлят у 9 місячному віці, що включають оцінку за шкалою Апгар (β -1,02, $p=0,021$, ШВЛ (β 2,11 (95% ДІ 0,24-3,98), $p=0,027$, анемія матері β -1,7 (95% ДІ -3,92-0,413), $p=0,113$, має площу під ROC кривою 0,8837, чутливість 85,19%, специфічність 83,33%, ППЗ – 88,46%, НПЗ – 78,95%. У той же час при прогнозуванні затримки психомоторного розвитку з'ясувалось, що тільки тривалість ШВЛ має достовірний прогностичний коефіцієнт (β 0,31 (95% ДІ 0,11-0,50), площа під ROC становить 0,9180.

Порівняння прогностичної цінності окремих достовірних прогностичних коефіцієнтів показало, що: тривалість ШВЛ має кращу прогностичну цінність, ніж оцінка за шкалою Апгар, оскільки площа під ROC кривою при застосуванні шкали Апгар становить 0,1893 (0,053-0,325), а при застосуванні тривалості ШВЛ – 0,7479 (0,614-0,882), $p<0,001$; рівень нітратів або нітритів у сечі має однакову прогностичну цінність у 6 місяців життя, оскільки при застосуванні нітратів площа під ROC кривою становить 0,8817 (0,758-1,00), а при застосуванні нітритів 0,8993 (0,789-1,00), $p=0,2204$.

Висновки дисертаційної роботи є чітко сформульованими та обґрунтованими, базуються на матеріалах проведеного дослідження та відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації логічно витікають з отриманих автором результатів, є досить конкретними, узгоджуються з метою та завданнями дослідження. Список літературних джерел оформлено згідно з вимогами ДАК, містить достатню кількість актуальних та сучасних наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку.

Дисертація є самостійною науковою працею, яка представляє теоретичний, клінічний і практичний інтерес. Обсяг матеріалу і методичний рівень дослідження відповідають поставленим завданням, а отримані висновки в достатній мірі аргументовані клінічним матеріалом, достовірною статистичною обробкою, масивом графічної візуалізації у вигляді табличних даних і малюнків. Текст дисертації викладений українською літературною мовою, хоча й зустрічаються нечисельні стилістичні та граматичні помилки.

Робота загалом оцінюється позитивно. Висловлені в ході опоненції зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи. Однак, слід визначити окремі недоліки:

1. Більш ретельніше було слід визначитися в термінах і поняттях.
2. Конкретніше зупинитися на запропонованих алгоритмах.

Зважаючи великий обсяг представленого дисертаційного матеріалу, опису результатів дослідження ці зауваження не принципові та суттєво не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність:

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

1. Який загальний відсоток асфіксії новонароджених у Вашому регіоні, у Вашому дослідженні?
2. На підставі яких критеріїв встановлювався діагноз гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у передчасно народжених дітей з терміном гестації менше 34 тижня? Роз'ясніть, будь ласка, поняття «гіпоксично-ішемічне ураження» ЦНС у новонароджених і немовлят?
3. Доведено, що материнське грудне молоко містить олігосахариди, похідні від сіалової кислоти, з якою пов'язують позитивний вплив на нервовий

розвиток дітей раннього віку. На якому типі харчування були діти обстежених груп (заявлено в роботі – парентеральне та ентеральне харчування), яке вигодовування: грудне молоко, суміш, які залежності встановлені? Надайте, будь ласка, інформацію більш розширено. Чи враховували Ви вплив харчування на результати дослідження?

Висновок

Аналіз дисертації дає підстави для висновку про те, що дисертація Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» являється самостійним завершеним дослідженням, а її автор - Давиденко Аліна Володимирівна - заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
провідний науковий співробітник
відділення неонатології
ДУ "Всеукраїнський центр
материнства та дитинства
НАМН України"



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Ольга ВОРОБЕЙОВА
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ УПРАВЛІННЯ
ПЕРСОНАЛОМ ТА ДІЛОВОДСТВОМ

Здобуєць В.О.

