

РЕЦЕНЗІЯ

к.мед.н., Козакевич Вероніки Клавдіївни на дисертацію для здобуття наукового ступеня доктора філософії аспіранта очної (вечірньої) форми навчання кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету Климчук Юлії Юріївни, на тему: «Особливості кардіо-метаболическої адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом». Спеціальність 222 – медицина (галузь знань 22 – охорона здоров'я).

Актуальність теми. Удосконалення технологій з прогнозування та раннього виявлення кардіометаболічних порушень у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом. В останні десятиріччя проблема кардіометаболічної адаптації значно зросла в зв'язку з необхідністю виходжування передчасно народжених дітей.

Метаболічний синдром (МС) є глобальною медико-соціальною проблемою, оскільки його поширеність зростає у всьому світі. У жінок з наявним МС або його компонентами вагітність може погіршити процеси обміну та призвести до виникнення гіперглікемії, дисліпідемії та гіпертонії.

В світі проводяться дослідження щодо доведення зв'язку між наявністю метаболічного синдрому у батьків та його розвитком у їх дітей. Так, в останньому мета-аналізі показано, що існує більший ризик виникнення МС у нащадків батьків із МС.

У даний час є переконливі докази того, що стресове середовище під час критичних періодів раннього розвитку може зробити людину більш сприйнятливою до виникнення хронічного захворювання у пізнішому житті. З'ясовано, що реалізація цих ризиків відбувається через епігенетичний імпринтинг, внаслідок чого формуються пристосувальні реакції організму на несприятливе внутрішньоутробне середовище. Хоча точні механізми

внутрішньоутробного програмування ще не вивчені, кореляція між внутрішньоутробним стресом та несприятливими ефектами у нащадків підтверджена для деяких захворювань, зокрема й для метаболічної дисфункції та серцево-судинних захворювань.

На сьогодні проведені чисельні багатопланові дослідження, які доводять зв'язок між МС та несприятливим наслідками для немовлят, зокрема макросомією, гіпоглікемією, жовтяницею, гіпокальціємією, респіраторним дистрес-синдромом та гіпертрофічною кардіоміопатією, проте ці наслідки добре вивчені в когорті доношених немовлят, і не вивчені в когорті передчасно народжених немовлят.

Багато досліджень зосереджувались на вивченні взаємозв'язку між певним фактором метаболічного ризику та виникненням несприятливих наслідків у дитини, проте обмаль наукових праць щодо впливу МС на кардіо-метаболічну адаптацію передчасно народжених дітей, з'ясування основних проблем якої дозволить своєчасно виявляти метаболічні порушення та своєчасно їх профілакувати, що вплине на здоров'я окремого індивідуума не лише в короткостроковій, але і в довгостроковій перспективі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Климчук Ю.Ю. є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського медичного державного університету МОЗ України: Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020-2024 рр.

Мета дослідження: покращити спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з МС, шляхом встановлення особливостей їх кардіо-метаболічної адаптації упродовж неонатального періоду.

Завдання дослідження.

1. Встановити сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки у т.ч. генетичні, між наявністю МС у матері та станом здоров'я дітей, а також на підходи до раннього виявлення та прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень.
2. З'ясувати антропометричні дані та особливості ранньої адаптації передчасно народжених немовлят, які народились від жінок з метаболічним синдромом (МС).
3. Встановили особливості ліпідного профілю у передчасно народжених немовлят та їх матерів з МС.
4. Ідентифікувати зв'язки материнського МС з показниками, що характеризують вуглеводний обмін, функціональний стан печінки та ферментативну активність за рівнем ЛДГ та лактату в їх дітей в ранньому неонатальному періоді.
5. Встановити особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з МС, та ідентифікувати метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з підвищенням артеріального тиску, кардіопатією та ЕКГ-феноменами (подовженням інтервалу QT).
6. З'ясувати частоту поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у парі мати-дитина та оцінити стан здоров'я дітей залежно від генотипу визначених генів.
7. Обґрунтувати та розробити пакет рішень з прогнозування та раннього виявлення кардіометаболічних порушень у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з МС.

Об'єкт дослідження: кардіометаболічна адаптація передчасно народжених дітей, які народились від матерів з МС.

Предмет дослідження: метаболічний синдром, завеликі до гестаційного віку, ліпідний, вуглеводний обмін, функціональний стан

печінки, лактатдегідрогеназа, прогнозування та раннє виявлення, поліморфізм генів (LEPR та GR).

Наукова новизна дослідження.

Автор вперше довів відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з МС, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей, які народились від матерів без МС, які полягають:

- у ліпідному обміні – вищим коефіцієнтом атерогеності ($2,47 \pm 0,85$ ум. од. проти $1,91 \pm 0,73$ ум. од., $p=0,001$), рівень якого достовірно асоціюється з наявністю у матері діабету (Coef. 0,464, $p=0,021$), ожиріння (Coef. 0,432, $p=0,010$), поєднання трьох метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, ожиріння та діабету) (Coef. 0,496, $p=0,005$), або 4 метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, ожиріння, діабету та порушень ліпідного обміну) (Coef. 0,465, $p=0,007$).

- у вуглеводному обміні – більшими частками немовлят, у яких констатовано епізоди гіпоглікемії (40,0% проти 3,51%), виникнення даного стану асоціюється з наявністю у матері порушень ліпідного обміну (ВШ 3,37) та діабету у матері (ВШ 11,03) при застосуванні множинного логістичного регресійного аналізу, доводячи тим самим й важливу роль порушень ліпідного обміну матері на формування вуглеводного обміну дитини.

– доведено роль материнського МС у виникненні порушень функціонального стану печінки у їх передчасно народжених дітей, що підтверджується достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння, рівнем активності АСТ ($56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $35,18 \pm 25,49$ Од/л, $p < 0,001$), а також достовірним прямим зв'язком рівня АСТ дитини з порушенням ліпідного обміну (Coef. 0,273), артеріальної гіпертензії та/або преєклампсія (Coef. 0,085), діабетом (Coef. 0,295), наявністю у матері одночасно 3 компонентів метаболічного синдрому: артеріальної гіпертензії, ожиріння та діабету (Coef. 0,165), з найвищим регресійним коефіцієнтом при поєднанні 4 компонентів

метаболічного синдрому у матері: артеріальної гіпертензії, ожиріння, діабету та порушень ліпідного обміну (Coef. 0,41) при множинному логістичному регресійному аналізі за Пуассоном.

– з'ясовано роль материнського МС у напруженні системи гліколіза їх дітей, про що свідчить достовірно вищий, ніж у дітей групи порівняння, рівень ЛДГ ($845,71 \pm 542,4$ проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p < 0,001$); вміст ЛДГ у дитини достовірно асоціюється з порушенням ліпідного обміну (Coef. -0,63), наявністю АГ та/або преєклампсії (Coef. 0,240), ожирінням (Coef. 0,569,) та діабетом (Coef. 0,31) у матері при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на дію конфаундінгів – гестаційного віку дитини, оцінки за шкалою Апгар та гіпоксично- ішемічної енцефалопатії.

– У передчасно народжених дітей від матерів з МС адаптація серцево-судинної адаптації має такі особливості:

- частка передчасно народжених немовлят з вищим на нормативне значення артеріальним тиском дітей в основній групі була достовірно вищою, ніж в групі порівняння (17,5% проти 1,75%, $p = 0,006$); підвищений артеріальний тиск у передчасно народжених немовлят достовірно асоціюється з порушенням ліпідного обміну (ВШ 30,9, $p < 0,001$), артеріальною гіпертензією та/або преєклампсією (ВШ 4,8, $p = 0,007$) та поєднанням 4 компонентів МС (артеріальної гіпертензії та/або преєклампсії, ожиріння, діабету та порушення ліпідного обміну (ВШ 14,71,) у матері, а також з надмірною вагою (Coef. 0,168), вмістом холестерину загального (Coef. 0,073), рівнем АСТ та рівнем глюкози (Coef. - 0,037) у дитини.

- на розвиток кардіопатії у передчасно народжених дітей впливають материнські метаболічні ФР (три компоненти МС - ВШ до 12), 4 компоненти 26,3, ($p = 0,004$), а також дитячі метаболічні ФР (підвищений артеріальний тиск ВШ 8,91, рівень глюкози ВШ 1,88 та ЛДГ (ВШ 1,00);

- порушення обмінних процесів, реполяризації та провідності в міокарді, розвиток яких асоціюється як з материнськими, так і дитячими метаболічними ФР

– показано відсутність асоціацій поліморфізму генів LEPR та GR у матерів з ожирінням та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив поліморфних варіантів на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

– обґрунтовано пакет рішень з прогнозування та раннього виявлення порушень кардіо-метаболічної адаптації у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з МС, інноваційними елементами якого є: алгоритм ідентифікації новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень та їх несприятливих наслідків, чек-лист моніторингу за станом дитини одразу після народження.

Практичне значення одержаних результатів.

Прикладні результати, отримані при виконанні роботи дозволять підвищити ефективність прогнозування та раннього виявлення порушень кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом, оскільки отримані дані стали підставою для:

- розроблення алгоритму визначення новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень кардіо-метаболічної адаптації,
- розроблення міждисциплінарного комунікаційного чек-листа з метою передачі ключової інформації від акушера до неонатолога;
- розроблення алгоритму спостереження за станом дитини одразу після народження та упродовж усього неонатального періоду за визначеними показниками для обов'язкового моніторингу за ними;
- обґрунтування алгоритму генетичних досліджень з метою визначення поліморфізму генів LEPR та GR у передчасно народжених немовлят.

Особистий внесок здобувача. Наведені в роботі дані свідчать про самостійне виконання автором всіх розділів представленої наукової роботи за консультування наукового керівника з окремих питань.

Автором самостійно проведено літературний пошук та опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету та задачі дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, здійснено вкопювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію та проведення клінічного, лабораторного та генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних з використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows (StataCorp, Техас, США) та MSExcelXP, проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертанту належить ідея публікації, отримання та обробка результатів, підготовка публікації до друку.

Загальна характеристика роботи.

Дисертація представлена у вигляді рукопису, викладеного на 187 сторінках комп'ютерного тексту, містить всі необхідні елементи, такі як анотація українською і англійською мовами, перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступ, 6 розділів (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, клінічна характеристика груп дослідження, розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів), висновки, практичні рекомендації, перелік літератури. Кожний розділ дисертації завершується висновками і посиланням на перелік робіт автора, в яких оприлюднені його матеріали. Обсяг і структура дисертації відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 200 сторінках машинописного тексту, з яких 122 сторінки займає основний текст. Робота складається з чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 307 найменування. Роботу ілюстровано 56 таблицями і 8 рисунками.

Результати дисертаційної роботи відображені в 7 наукових працях, з них 4 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 1 - у авторському праві на твір, 3 – у інформаційних листах, 2 - публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні, 1 тези доповіді.

Обсяг і характер публікацій відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167.

Матеріалів дисертаційної роботи апробовані на конференціях і симпозіумах з міжнародною участю та Всеукраїнських Конгресах, симпозіумах, конференціях.

Розділ 1. Сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки материнських метаболічних факторів ризику та станом здоров'я дітей

В огляді літератури відображено основні напрямки досліджень з даної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про особливості перебігу кардіо-метаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Автором детально описана роль метаболічного синдрому у програмуванні розвитку плода, вплив ожиріння та порушень ліпідного обміну у матерів на стан здоров'я їх дітей, цукровий діабет, поєднання декількох метаболічних факторів ризику у матерів на наслідки для розвитку

плода, епігенетичні механізми появи метаболічних факторів ризику у немовлят.

В огляді літератури автор показав, що рання ідентифікація присутності метаболічного синдрому дозволяє отримати більші можливості для відновлення та попередження наступних клінічних захворювань, підкреслюючи клінічну важливість ранньої ідентифікації метаболічного синдрому для зменшення ризику захворювання протягом усього життя. Огляд літератури є змістовним, всебічно висвітлені дискусійні питання досліджуваної проблеми.

Розділ 2. Програма, матеріали, методи й обсяги дослідження

Розділ складається з 3 підрозділів і присвячений методам клінічних, медико-соціальних, лабораторних, інструментальних, морфологічних, статистичних досліджень.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи дослідження» проведено мультицентрове дослідження, в яке включено 125 пари мати-дитина. Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: наявність у матері дитини метаболічного синдрому та одноплідна вагітність. Факторами виключення стали: наявність у дитини вроджених аномалій розвитку, значні та підтвержені прояви інфекційного процесу. Серед немовлят, які народились від матерів з МС досліджували: особливості метаболічної адаптації, ліпідного профілю, функціонального стану печінки ферментативної активності за рівнем ЛДГ та лактату, а також функціонування ССС упродовж першого місяця життя.

Докладно представлений дизайн та етапи дослідження. Наведена розширена характеристика методів дослідження, які використовуються для виконання поставлених завдань. Статистичні методи підтверджують достовірність отриманих результатів.

Розділ 3. Клініко-антропометричні дані та захворюваність немовлят, які народились від жінок з метаболічним синдромом

Розділ складається з 3 підрозділів. В ньому висвітлено клінічний стан та антропометричні дані немовлят, які народились від жінок з метаболічним синдромом. Автором виділено середній вік жінок з метаболічним синдромом, які народили своїх дітей у строк або передчасно, індекс маси тіла до вагітності, прибавки у вазі за весь період вагітності, ускладнення вагітності та пологів, які також мають негативний вплив на розвиток плода та адаптацію новонародженої дитини в ранній неонатальний період. Відмічено дані народження дитини, зовеликої до гестаційного віку, що асоціюється з діабетом та ожирінням у матері, а також прибавкою ваги за вагітність. Частота ускладнень передчасно народжених немовлят від матерів з метаболічним синдромом.

Розділ 4. Особливості метаболічної адаптації немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений характеристиці лабораторних показників рівнів активності АЛТ, АСТ, ліпідограми, ЛДГ, глюкози у матерів та новонароджених. У розділі доведені зв'язки між порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів у матерів та особливостями ліпідного і вуглеводного профілю в їх дітей. Автором висвітлені особливості функціонального стану печінки та деяких клітинних метаболітів у дітей обстежених груп.

Розділ 5. Особливості адаптації серцево-судинної системи у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом

П'ятий розділ дисертаційного дослідження здобувач присвятив характеристиці визначення клініко-кардіологічній адаптації передчасно народжених немовлят, дослідженню системи гемодинаміки й ЕКГ-феномену та ідентифікації найбільш значущих метаболічних материнських та дитячих

факторів ризику, які найбільше асоціюються з порушенням серцево-судинної адаптації новонароджених дітей.

Розділ 6. Інтегрована модель предикції порушень кардіо-метаболічної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом, та прикладні точки її застосування

В розділі автором проведена систематизація отриманих результатів дослідження, проведено співставлення особистих досліджень з аналогічними дослідженням не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Висновки відповідають задачам дослідження і відображають основні результати роботи.

Практичні рекомендації ґрунтовні, здатні бути широко впроваджені в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, підвищують ефективність прогнозування та ранньої діагностики порушень кардіо-метаболічної адаптації у передчасно народжених дітей. Результати дисертаційної роботи підтверджені наявними впровадженнями в лікувально-профілактичних закладах на території України.

Зауваження і рекомендації.

Критичних зауважень чи заперечень принципового характеру до представленої дисертаційної роботи, які б ставили під сумнів наукову новизну, практичну значимість роботи та обґрунтованість її основних положень немає. Проте, слід зауважити таке:

1. В дисертації наявні технічні, орфографічні помилки, довгі і складні для сприйняття вирази;
2. Зустрічається надмірна насиченість тексту основних розділів дисертації цифровими даними та значеннями достовірності;

3. Не кожен розділ дисертації завершується висновками і посиланнями на перелік робіт автора, в яких оприлюднені його матеріали.
4. Для кращого розуміння суті інтегрованої моделі предикції порушень кардіо-метаболічної адаптації новонароджених в 6 розділі доцільно було б наглядно продемонструвати достовірні прогностичні показники на конкретному клінічному прикладі.
5. Практичні рекомендації необхідно зменшити і конкретизувати.

Вказані зауваження носять характер технічних зауважень і рекомендацій і не зменшують позитивну оцінку наукової новизни і практичної значимості роботи.

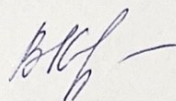
Запитання. Потребують обговорення і деталізації думки автора такі положення:

1. Яке практичне значення отриманих результатів дослідження ліпідного обміну?
2. Чи відрізняються результати Вашого дослідження щодо впливу поліморфізму генів на народження дитини, завеликої до гестаційного віку, від даних інших науковців?

Висновок. Робота Климчук Юлії Юріївни «Особливості кардіо-метаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом» є самостійним завершеним дослідженням. За актуальністю, новизною, практичною та соціальною значимістю робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, із змінами, внесеними згідно з постановою КМ № 21.10.2020 р. Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року № 40 та може бути представлена до офіційного захисту за фахом 222 –

медицина (галузь знань 22 – охорона здоров'я).

к.мед.н., асистент кафедри
педіатрії №1 із неонатологією



В. К. Козакевич

