

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Слюсарєвої Анастасії Володимирівни
«Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми,
які народилися від матерів з ожирінням» подану на здобуття наукового ступеня
доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність обраної теми дисертації, зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Ожиріння сміливо можна назвати епідемією XXI століття. Згідно з останніми статистичними даними, більше 30% усього населення світу страждають від надлишкової маси тіла. Проблема дитячого ожиріння останнім часом вийшла на новий рівень: за останні 20 років кількість дітей з надмірною масою тіла зросла у 2–3 рази. Експерти стверджують, що стрімкий науково-технічний розвиток і автоматизація призведуть до підвищення цього показника ще в кілька разів.

Ожиріння в дитячому віці має виражену тенденцію до прогресування: у 60% випадків надмірна маса тіла у дитини чи підлітка в майбутньому трансформується у тяжкі соматичні захворювання (цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, артроз, метаболічні та ендокринологічні порушення, жовчнокам'яна хвороба, онкологічна патологія, серцево-судинні ускладнення, безпліддя та ін.). Слід підкреслити, що зниження маси тіла хоча б на 10% від початкового рівня дозволяє істотно знизити ризик деяких захворювань на 9-40% і рівень загальної смертності на 20%. Оскільки 60% усіх випадків дорослого ожиріння починаються ще в дитинстві, то проблему надмірної ваги слід розглядати з боку педіатрії.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Слюсарєвої Анастасії Володимирівни, яка присвячена удосконаленню алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням, на

підставі вивчення частоти несприятливих перинатальних наслідків, особливостей фізичного розвитку, а також змін окремих клінічних та метаболічних маркерів у даного контингенту немовлят, є актуальною.

Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри педіатрії №1 із неонатологією і є фрагментом науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (номер держреєстрації 0120U102856, термін виконання – 2020-2024 роки).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у роботі.

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 викопіювання 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. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Завдання проведеного дослідження цілком відповідають меті роботи. Для

реалізації мети і завдань дослідження автором були вивчені сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки ожиріння з перинатальними ускладненнями матері та дитини, існуючі підходи до оцінювання передчасно народжених немовлят упродовж раннього неонатального періоду з метою ідентифікації немовлят найвищого ризику щодо порушення фізичного розвитку та стану здоров'я немовлят. Автор визначав частоту виникнення несприятливих перинатальних наслідків, які впливають на стан плода та дитини у жінок з ожирінням залежно від їх індексу маси тіла (ІМТ) на основі проведення ретроспективного когортного дослідження. Встановлені фактори ризику розвитку у плода гіпоксичних станів та надмірного росту та розроблені на цій основі прогностичні моделі виникнення даних станів. Проведена оцінка основних відхилень у фізичному розвитку передчасно народжених немовлят шляхом порівняльного аналізу застосування трьох шкал ВООЗ: шкали Фентона, співвідношення маси до довжини тіла та індексу маси тіла. Встановлені найбільші вагомі клінічні стани, що виникають упродовж раннього неонатального періоду у передчасно народжених немовлят залежно від наявності ожиріння у матері, та чинники, які впливають на їх розвиток. Визначений вплив поліморфізму гену eNOS та показників обміну оксиду азоту на перебіг періоду адаптації у передчасно народжених дітей від матерів з ожирінням. Обґрунтовано та удосконалено алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням.

На основі досліджень дисертанту вдалось зробити обґрунтовані висновки, які логічно випливають із змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Слюсарєвої А.В. базуються на достатній кількості клінічних спостережень – 15 173 жінок, які народили упродовж 2021-2022 років в акушерських стаціонарах Полтавської області. Результати досліджень максимально

проаналізовані із застосуванням різних методів медичної статистики. Об'єм виконаних досліджень з використанням сучасних, адекватних поставленим задачам, клінічних, лабораторно-інструментальних, біохімічних, генетичних методів дослідження засвідчують обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором встановлено частоту виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням порівняно з жінками без ожиріння, зокрема надлишкової ваги плода (12,8% проти 5,73%, $p < 0,001$), гіпоксії плода (9,57% проти 7,92%, $p = 0,026$) та внутрішньої загибелі плода (0,79% проти 0,43%, $p = 0,051$), при цьому доведено вплив ожиріння матері (після корекції на дію інших материнських факторів) на розвиток гіпоксії плода (ВШ 1,24, $p = 0,025$) поряд з дією інших чинників, а саме, інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p < 0,001$) та недостатнього росту плода (ВШ 3,18, $p < 0,001$), а також вплив ожиріння на розвиток надмірної ваги плода (ВШ 2,16, $p < 0,001$), поряд з дією інших материнських чинників інших материнських чинників, а саме анемії під час вагітності (ВШ 1,24, $p = 0,007$), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p = 0,004$), гестаційного набряку та протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61, $p = 0,001$).

Визначено переваги застосування Z-шкали ВООЗ щодо співставлення маси до довжини тіла у виявленні немовлят з найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку, оскільки дозволяє ідентифікувати передчасно народжених немовлят з відхилення показника маса тіла до довжини $z > 3,0$ та $z < -3,0$, зокрема при оцінюванні немовлят за Z-шкали ВООЗ кількість немовлят із затримкою фізичного розвитку є достовірно більшою, ніж при оцінюванні за шкалою Фентона, при цьому вища перцентиль показника z достовірно асоціюються з вищим АТ у першу добу життя та зниженою толерантністю до ентерального

харчування.

З'ясовано, що найпоширенішою патологією серед передчасно народжених немовлят, які народились від жінок з ожирінням, є СДР (50%) та ВУГ (44,0%), тобто стани, в патогенезі яких значну роль відіграю порушення органної гемодинаміки, при цьому доведено роль поліморфізму гену eNOS та порушень обміну азоту, оскільки підвищення рівня нітратів та нітритів достовірно асоціювалось з розвитком даного стану після корекції на низку інших факторів, а відсоткова кількість немовлят з поліморфним геном була достовірно більшою серед передчасно народжених немовлят з гіпоксичним ураженням ЦНС.

Показано, що розподіл всіх трьох варіантів генотипу генів eNOS серед дітей був приблизно однаковим, жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей не виявлено, підтримуючи тим самим думку інших науковців про визначальну роль саме епігенетичних процесів у програмуванні здоров'я дитини

Обґрунтовано доцільність включення в існуючий алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, таких пунктів: на акушерському етапі – скеровування жінки у перинатальний заклад III рівня для родорозрішення, на неонатальному етапі – оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за Z-шкалою ВООЗ та включення її в групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння у разі відхилення $z > 2,5$ та $z < -2,5$; контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду у немовлят з відхиленнями у фізичному розвитку, скринінг нітратів та нітритів в сечі та визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів з відхиленнями у фізичному розвитку.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи відображені в 5 наукових працях, з них 3

статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 4 – у інформаційних листах, 8 - публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони стали підґрунтям для:

- розроблення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням,
- розроблення прогностичних моделей щодо розвитку гіпоксичного ураження ЦНС у передчасно народжених немовлят;
- розроблення алгоритму оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за Z-шкалою ВООЗ;
- обґрунтування алгоритму генетичних досліджень з метою визначення поліморфізму гену eNOS у передчасно народжених немовлят.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено у діяльність акушерських стаціонарів та дитячих лікарень: Центру спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (акт впровадження від 28.09.22р., 28.12.22 р.), Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (акт впровадження від 20.09.22 р., 20.12.22р.), КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2 Чернівецької міської ради» (акт впровадження від 20.09.22 р., 20.01.23р.), КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» (акт впровадження від 20.09.22 р., 20.01.23р.).

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 143 сторінках

друкованого тексту, традиційно структурована і складається із вступу, огляду літератури, характеристики об'єкту та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Робота проілюстрована таблицями та рисунками.

Вступ присвячено обґрунтуванню актуальності роботи, визначенню мети та завдань дослідження, викладенню наукової новизни роботи, практичної значимості та результатів впровадження. Відображені апробація результатів дисертації, публікації, обсяг і структура роботи.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо впливу ожирінням матері на стан здоров'я передчасно народжених немовлят та існуючі практики спостереження за такими дітьми у ранньому неонатальному періоді. Дисертантом проаналізовано сучасний стан даної проблеми, яка залишається актуальною в педіатрії: епідеміологію ожиріння серед вагітних та частоту ранніх несприятливих наслідків для дитини. Розглянуті зміни метаболізму вагітної з ожирінням з точки зору впливу на плід та зміни метаболізму у плода. Автором проаналізовано вплив ожиріння матері на формування мікробіоти у новонароджених, а також основні способи профілактики ускладнень, пов'язаних з ожирінням у матері. Огляд літератури чітко обґрунтовує актуальність та доцільність обраного напрямку дослідження.

У другому розділі дисертації проведено опис дизайну, матеріалу та методів дослідження, що застосовувалися в дисертаційній роботі. Наведені та використані автором методи досліджень є адекватними та інформативними для вирішення поставленої мети і завдань: метод системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний. Обстежені жінки та діти рандомізовані за віком, конституціональними типами, терміном вагітності та іншими показниками. Розроблена програма дослідження, обраний методичний інструментарій й обсяги забезпечили розв'язання поставлених завдань, отримання достовірних

результатів, покладених в основу наукового дослідження щодо удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням.

Третій розділ присвячений вивченню частоти розвитку несприятливих перинатальних наслідків у матерів з ожирінням та їх немовлят. Автором проаналізована частота ускладнень вагітності та пологів, що впливають на стан немовлят, залежно від наявності або відсутності в матері ожиріння, частота ускладнень зі сторони плода, залежно від наявності або відсутності у матері ожиріння. Встановлено зв'язок між надлишковим ростом плода та материнськими чинниками.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню фізичного розвитку та стану здоров'я передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння у матері. Для досягнення мети проаналізовано дві групи, в основну групу увійшли передчасно народжені немовлята, які народились від матерів з ожирінням (n=75), у групу порівняння – передчасно народжені немовлята, які народились від матерів без ожиріння (n=168). Згідно з рекомендаціями ВООЗ оцінка передчасно народжених дітей проводиться за шкалою Фентона, у той же час для пізніх передчасно народжених немовлят рекомендовано застосовувати інші шкали ВООЗ, зокрема Z- шкалу та ІМТ.

Стан здоров'я немовлят оцінювався:

- за шкалою Апгар на 1,5 хвилини та потребою дитини у проведенні заходів з первинної реанімації;
- за основними гемодинамічними показниками, зокрема ехокардіографічними;
- за частотою розвитку неонатальних наслідків, синдрому дихальних розладів, ранніх наслідків внутрішньоутробної або інтранатальної

гіпоксії (наслідки ВУГ) та зниженої толерантності до ентерального харчування;

– за особливостями ентерального харчування.

Автором роботи доведено, що ожиріння матері впливає на антропометричні показники її дитини при народженні (масу тіла, довжину тіла та обводу голови), при оцінюванні за шкалою Фентона з визначенням перцентилі та Z-шкали (стандартного відхилення), а найбільш частою патологією серед передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з ожирінням, є синдром дихальних розладів та гіпоксичне ураження ЦНС, тобто стани в патогенезі яких значну роль відіграють порушення органної гемодинаміки.

У п'ятому розділі дисертації автором проведено обґрунтування удосконаленого алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, який включає в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми розширеного оцінювання фізичного розвитку немовлят за шкалами ВООЗ.

Для більш адекватного оцінювання дитини щодо наявності у неї надмірної ваги або ожиріння ВООЗ рекомендує застосовувати два показники. Перший – це Z-шкала відношення маси тіла до довжини тіла, який застосовується у дітей до 2 років, а другий – це ІМТ, який застосовується у дітей від 5 років. Оцінювання немовлят за даними показниками не входить в галузеві стандарти надання медичної допомоги новонародженим щодо оцінювання як доношених, так і передчасно народжених немовлят.

Автором доведено, що ці вимірювання дозволяють медичним працівникам і дослідникам оцінювати ріст від народження до кінця підліткового віку за допомогою відповідних референтних значень росту, що залежать від статі, включаючи перцентилі та стандартні відхилення (тобто z-показники).

Зв'язок між порушенням фізичного розвитку та зниженою толерантністю

до ентерального харчування у передчасно народжених немовлят доводить необхідність включення в удосконалений алгоритм призначення передчасно народженим дітям пробіотики, починаючи з 1 доби.

Аналізуючи роль обміну оксиду азоту при гіпоксичних станах та автором обґрунтовано включення скринінгового дослідження нітратів/нітритів в сечі, а також генетичних досліджень в алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми.

Висновки та практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження.

Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень та побажань:

1. У роботі іноді зустрічаються орфографічні та стилістичні неточності, зроблені зауваження щодо оформлення окремих таблиць та рисунків.

2. Чи варто виносити в розділ «Наукова новизна отриманих результатів» від'ємний результат досліджень.

3. Не завжди коректними є заголовки таблиць (Наприклад: Таблиця 3.5. Зв'язок між ступенем ожирінням та ускладненнями пологів).

Зазначені вище зауваження не є принциповими і не зменшують наукову та практичну значимість дисертації.

В плані дискусії хотілося б торкнутися наступних питань:

1. Чи потрібно при спостереженні за передчасно народженими дітьми, від матерів з ожирінням, більшу увагу приділяти показникам вуглеводного обміну?

2. Враховуючи результати Ваших досліджень, які профілактичні заходи для усунення перинатальних наслідків можна запропонувати вагітним жінкам з ожирінням?

3. Чим Ви можете пояснити відсутність достовірних відмінностей у

такому показнику, як оцінювання немовлят за шкалою Апгар. Хоча в третьому розділі продемонстровано, що кількість жінок з зафіксованою внутрішньоутробною гіпоксією плода було більше серед жінок з ожирінням?

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Слюсарєвої Анастасії Володимирівни «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням» являється самостійним завершеним дослідженням. За актуальністю, новизною, практичною та соціальною значимістю робота відповідає вимогам МОН України до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії і може бути подана до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду за спеціальністю 222 – Медицина.

Завідувач кафедри
анестезіології та інтенсивної терапії
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Костянтин Тарасенко