

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора Крючко Т.О. на дисертаційну роботу

Климчук Юлії Юрїївни

**«Особливості кардіо-метаболическої адаптації передчасно народжених дітей,
які народились від матерів з метаболическим синдромом»**

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – медицина (галузь знань 22 – охорона здоров'я).

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

Метаболический синдром (МС) є глобальною медико-соціальною проблемою, оскільки його поширеність зростає у всьому світі і вражає до 23% населення західних країнах. Не винятком є й вагітні, серед яких поширеність МС становить від 3% до 42%, при цьому даний стан діагностується у третини вагітних з гіпертонією і у 10% жінок з гестаційним діабетом.

Вважається, що метаболическі розлади матері створюють внутрішньоутробне метаболическе середовище, яке негативно впливає на розвиток плода і, ймовірно, відіграє важливу роль у програмуванні МС у дорослому житті. Реалізація таких ризиків відбувається через епігенетичний імпринтинг. Хоча точні механізми внутрішньоутробного програмування ще остаточно не з'ясовані, кореляція між внутрішньоутробним стресом та несприятливими ефектами у нащадків підтверджено для метаболическої дисфункції та серцево-судинних захворювань. Посилує цей вплив й передчасне народження дитини, що доведено в останньому мета-аналізі та роботах інших науковців.

Адаптація передчасно народжених дітей до позаутробного існування складна і характеризується особливою напругою гомеостатичних механізмів і встановленням нових форм їх регуляції. Загальна незрілість новонародженого в

поєднанні з перенесеними метаболічними й гіпоксичними порушеннями «залишає лише вузький коридор» його компенсаторних можливостей, що вимагає ретельного контролю за всіма життєво важливими параметрами передчасно народженої дитини в ранньому неонатальному періоді.

Є переконливі дані щодо впливу МС на ранню захворюваність новонароджених. На сьогодні проведені чисельні багатопланові дослідження, які доводять зв'язок між МС та несприятливими 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 вивчено в когорті передчасно народжених немовлят.

Показано, що гіперглікемія матері не тільки змінює розвиток і дозрівання кардіоміоцитів плода на генетичному, структурному та функціональному рівнях, що призводить до розвитку у нього кардіоміопатії, а й підвищує ризики розвитку артеріальної гіпертензії у подальшому житті, а гіпертензія матері впливає на метаболізм новонародженого. У той же час, до цих пір дуже мало досліджень, в яких оцінено комплексну дію метаболічних факторів ризику на метаболізм новонародженого, зокрема на ліпідний та вуглеводний профілі у нащадків, на кардіо-метаболічну адаптацію передчасно народжених дітей. Відомо про вплив МС на електрокардіографічні показники у старших дітей та дорослих, і остаточно нез'ясованим залишається такий вплив у передчасно народжених немовлят.

Отже, знання основних кардіометаболічних змін, які відбуваються у передчасно народжених немовлят під дією материнських метаболічних факторів ризику, дозволять удосконалити алгоритм спостереження за даною когортою осіб, який буде зосереджений на ранньому виявленні та стратифікації ризику з використанням індивідуальних показників, що дозволить покращити метаболічне здоров'я немовлят, які перебувають у групі найвищого ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного 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.

Особистий внесок здобувача.

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 (Stata Corp, Техас, США) та MS Excel XP, проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Автором написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь здобувача є провідною. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

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

Завдання проведеного дослідження повністю відповідають меті роботи. Для реалізації мети і завдань дослідження були вивчені сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки: генетичні, антропометричні, особливості ліпідного та вуглеводного обміну, функціонального стану печінки та ферментативної активності ЛДГ, лактату в передчасно народжених немовлят та їх матерів з метаболічним синдромом. А також ідентифікувати метаболічні материнські і дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з підвищенням артеріального тиску, кардіопатією, ЕКГ-синдромами (подовженням інтервалу QT), частотою поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у парі мати-дитина та оцінити стан здоров'я дітей залежно від генотипу визначених генів.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень дисертаційної роботи визначається достатнім обсягом досліджень. Для досягнення мети проведено мультицентрове дослідження, в яке включено 125 пар мати-дитина. Основну групу склали 15 пар мати-дитина, де жінка мала клінічно виражене ожиріння (ІМТ-більше 30), в групу порівняння увійшли 27 пар мати-дитина. Для аналізу розподілу дітей за поліморфізмом генів *LEPR* та *GR* проведено перехресне дослідження 42 пар матерів та новонароджених, що знаходилися на лікуванні у Перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні, що включало вивчення 2 видів генетичних поліморфізмів: *LEPR* - поліморфізм rs1137101 та *GR* - поліморфізм BCII. В дослідженні використовувався комплекс сучасних методів: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний.

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

Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Наукова новизна отриманих результатів.

Виконані дослідження дозволили автору встановити відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей, які народились від матерів без метаболічного синдрому, а саме: зміни в ліпідному та вуглеводневому обміні, у виникненні порушень функціонального стану печінки та серцево-судинної адаптації.

Автором 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.

Дисертантом обґрунтовано пакет рішень з прогнозування та раннього виявлення порушень кардіометаболічної адаптації у передчасно народжених дітей, які народились від матерів з метаболічним синдромом, 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.

Публікації та обсяг роботи.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, 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, 3 - публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 200 сторінках

друкованого тексту, з яких 122 сторінки займає основний текст. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 307 найменувань (42 сторінки), з яких 14 – кирилицею, 293 – латиницею та додатків. Роботу ілюстровано 53 таблицями і 8 рисунками.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертантом розроблено алгоритм визначення новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень кардіометаболічної адаптації та алгоритму спостереження за станом дитини одразу після народження та упродовж усього неонатального періоду за визначеними показниками для обов'язкового моніторингу за ними. Також розроблений міждисциплінарний комунікаційний чек-лист з метою передачі ключової інформації від акушера до неонатолога. Обґрунтовано алгоритм генетичних досліджень з метою визначення поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у передчасно народжених немовлят.

Результати роботи впроваджено у діяльність акушерських стаціонарів та дитячих лікарень: комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня», Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері і дитини», Комунальне некомерційне медичне підприємство «Кременчуцький перинатальний центр II рівня», Комунальне підприємство «Дніпропетровський

спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» Дніпропетровської обласної ради», Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради.внесенні змін до навчальних програм з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі педіатрії № 1 із неонатологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Характеристика роботи по розділах:

Дисертаційна робота Климчук Ю. Ю. побудована відповідно до сучасних вимог МОН.

У вступі автор характеризує сучасний стан досліджуваної теми, окреслює актуальність роботи, формулює мету та завдання дослідження, наукову новизни роботи, практичну значимість та результати впровадження у практичну медицину. Відображені апробація результатів дисертації, публікації, обсяг і структура дисертаційної роботи.

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.

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 підтверджені 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.

Третій розділ присвячений висвітленню клінічного стану та антропометричних даних 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 завеликої 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.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений характеристиці лабораторних показників рівнів активності АЛТ, АСТ, ліпідограми, ЛДГ, глюкози у матерів та новонароджених.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження здобувач присвятив характеристиці визначення клініко-кардіологічній адаптації передчасно народжених немовлят, дослідженню системи гемодинаміки й ЕКГ-синдрому та ідентифікації найбільш значущих метаболічних материнських та дитячих факторів ризику, які найбільше асоціюються з порушенням серцево-судинної адаптації новонароджених дітей.

В шостому розділі автором проведено дослідження впливу поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей. Систематизовано отримані результати дослідження, проведено співставлення особистих досліджень з аналогічними дослідженнями не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів. Дисертант науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

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

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

- бажаним доповненням четвертого та п'ятого розділів, на наш погляд, стали б наведені дисертантом приклади історій виписок обстежених новонароджених, які б дали можливість більш наглядно продемонструвати клінічну направленість роботи;
- для кращого розуміння суті інтегрованої моделі предикції порушень

кардіометаболічної адаптації новонароджених в 6 розділі доцільно було б наглядно продемонструвати достовірні прогностичні показники на конкретному клінічному прикладі;

- практичні рекомендації необхідно зменшити і конкретизувати.

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

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

1. Які компоненти метаболічного синдрому вагітних мають найбільш значимий вплив на порушення кардіометаболічної адаптації новонароджених?

2. В наукових дослідженнях описана кореляція між компонентами метаболічного синдрому та підвищенням рівня трансаміназ, здебільшого АлАТ. Поясніть патогенетичний механізм впливу підвищення АсАТ на порушення кардіометаболічної адаптації у ранньому неонатальному періоді?

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).

Д.мед.н., професор, завідувач
кафедри педіатрії № 2
Полтавського державного
медичного університету



КРЮЧКО Т.О.

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
* Начальник відділу кадрів
* Т. Бойко