

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету Тарасенка Костянтина Володимировича на дисертаційну роботу Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – Медицина

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

За даними ВООЗ, перинатальна асфіксія стає причиною приблизно 23% усіх випадків смертності новонароджених у світі. Частота гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) серед новонароджених становить 1,5–3 на 1000 доношених немовлят та значно зростає серед передчасно народжених дітей, досягаючи 60% у дітей з масою тіла <1500 г. При цьому до 40% немовлят із тяжкою ГІЕ гинуть у ранньому віці, а 25–30% тих, хто вижив, мають важкі неврологічні порушення, включаючи церебральний параліч, когнітивні та моторні розлади.

Метаболічний синдром (МС) у матері є важливим фактором ризику перинатальних ускладнень. За оцінками, поширеність МС серед жінок репродуктивного віку коливається в межах 10–20%, а серед вагітних з ожирінням вона досягає 30–50%. У жінок із МС частота передчасних пологів є в 2–3 рази вищою, а ризик розвитку ГІЕ у дітей збільшується до 45% порівняно з 15% у матерів без МС. Відомо, що у таких новонароджених частіше діагностують асфіксію при народженні, респіраторний дистрес-синдром, а також серцево-судинні порушення та метаболічні розлади.

Проблема ГІЕ у новонароджених є однією з провідних у неонатології та педіатрії, оскільки наслідки цього стану мають значний вплив на подальший

розвиток дитини. Зв'язок метаболічного синдрому у матері з перинатальними ускладненнями та довгостроковими наслідками для дитини вивчений недостатньо, що зумовлює наукову новизну та практичну значущість роботи. Дослідження відповідає сучасним науковим напрямкам у галузі медицини та інтегрується з пріоритетними завданнями МОЗ України щодо зниження перинатальної смертності та покращення здоров'я новонароджених.

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.

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки.

Автором проведено ґрунтовний аналіз сучасних підходів до діагностики та прогнозування гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) у новонароджених, визначено вплив поліморфізму генів *eNOS* (rs1799983, G894T) та *IL1b* (rs1143634, C3953T) на розвиток ГІУ ЦНС у дітей, народжених від матерів із метаболічним синдромом. Значну увагу приділено метаболічним маркерам, таким як рівні нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот, що дозволяє покращити розуміння механізмів розвитку патології. Автор особисто здійснив аналіз отриманих даних, їх статистичну обробку та розробив алгоритм катамнестичного спостереження за дітьми з ГІУ ЦНС.

У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертантці належать ідея публікації, отримання й обробка результатів, підготовка публікації до друку.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи обґрунтовані на основі ретельного аналізу клінічних, лабораторних і генетичних даних. Використані сучасні методи дослідження, зокрема логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз, що забезпечує високу доказовість отриманих результатів. Автор детально описує механізми впливу генетичних факторів та метаболічних маркерів на розвиток ГІУ ЦНС у новонароджених, що підвищує наукову та практичну цінність дослідження.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження

Дисертація містить нові наукові результати, які доповнюють сучасні уявлення про патогенез ГІУ ЦНС у малюків, народжених від матерів із метаболічним синдромом. Вперше встановлено вплив материнських генотипів гена *eNOS* (rs1799983 SNP) на розвиток у їхніх дітей асфіксії, що потребувала респіраторної підтримки під час первинної реанімації (ВШ 6,30, $p=0,031$), дихальних розладів (ВШ 12,21, $p=0,001$) та серцевої недостатності (ВШ 5,66, $p=0,031$). Визначено зв'язок материнських генотипів з ендотеліальною дисфункцією немовлят, підтверджений порушеннями гемодинаміки. Доведено роль нітратів, нітритів та сіалових кислот у пролонгації механізмів дії гіпоксії та розвитку ГІУ ЦНС у 9 місяців життя. Встановлено несприятливу динаміку фізичного розвитку дітей з ГІУ ЦНС, народжених від матерів із МС, та розроблено прогностичні моделі з високими операційними характеристиками для оцінки ризику ГІУ ЦНС та затримки психомоторного розвитку. Обґрунтовано доцільність включення до алгоритму спостереження за немовлятами з асфіксією визначення поліморфізмів генів *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1b* (C3953T, rs1143634), рівня нітратів/нітритів і сіалових кислот, а також оцінки фізичного розвитку за шкалою співвідношення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації

Основні результати дисертаційної роботи повністю відображені в опублікованих наукових працях: 9 наукових статей, з яких 2 – у фахових виданнях України, 3 – у виданнях, що індексуються у Scopus, а також 4 публікації в матеріалах наукових конференцій. Це свідчить про відповідність вимогам до наукових досліджень такого рівня.

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 дітьми, які народились з асфіксією від матерів з МС на ранньому неонатальному етапі;
- розроблення прогностичних моделей щодо розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків;
- розроблення алгоритму катамнестичного спостереження за дітьми, які народились з асфіксією від матерів з МС;
- обґрунтування доцільності проведення генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена *eNOS* та *IL1B* у парі «мати-дитина».

Упровадження отриманих результатів здійснено

– у діяльність відділень патології новонароджених та відділень інтенсивної терапії новонароджених: КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради» (акт впровадження 06.12.2024 р.), КНП «Міська лікарня медичної Кропивницької міської ради» (акт впровадження від 05.12.24 р.), КНМТ «Кременчуцький перинатальний центр II рівня» (акт упровадження від 28.11.24 р.), КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (акт впровадження від 10.12.24 р.), КНП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства» (акт впровадження від 12.12.24 р.), КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр» (акт впровадження від 11.12.24 р.), КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (акт впровадження від 29.11.24 р.), КНП «Чернівецька

обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради (акт впровадження від 10.01.25 р.).

— при внесенні змін до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах: на кафедрі педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (витяг з протоколу № 4 від 9.09.2024 р.), кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (витяг з протоколу № 4 від 22.11.2024 р.), кафедрі педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (витяг з протоколу № 4 від 22.10.2024 р.), кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (витяг з протоколу № 5 від 12.11.2024 р.), кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (витяг з протоколу № 9 від 26.12.2024 р.).

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 236 сторінках друкованого тексту, традиційно структурована і складається із вступу, огляду літератури, характеристики об'єкту та методів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Робота проілюстрована таблицями та рисунками.

Перший розділ присвячений аналізу сучасних наукових даних щодо впливу метаболічного синдрому матері на ГІЕ у новонароджених, сучасних діагностичних методів, включаючи генетичні дослідження, а також аналізу стандартів катамнестичного спостереження.

Другий розділ містить опис дизайну дослідження, характеристику груп немовлят, включаючи 125 новонароджених, розподілених за наявністю ГІЕ та метаболічного синдрому у матері. Використані методи досліджень включають клінічні, лабораторні, генетичні та статистичні підходи. У дослідженні застосовано визначення рівнів нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот, а також оцінку генетичних варіантів генів *eNOS* (G894T,

rs1799983) та *IL1b* (C3953T, rs1143634).

Третій розділ зосереджений на аналізі перебігу вагітності, пологів, ранніх несприятливих наслідків, а також частоти ускладнень у немовлят залежно від наявності або відсутності у матері МС. Виявлено, що серед передчасно народжених дітей найчастішими синдромами були синдром пригнічення (73,3%), дихальні розлади (73,3%), м'язова дистонія (40,0%), судомний синдром (20,0%), тоді як серед доношених немовлят – синдром пригнічення (60,0%), дихальна недостатність (60,0%), застосування ШВЛ (46,7%), серцево-судинна недостатність (46,7%), судомний синдром (33,3%).

Четвертий розділ містить оцінку фізичного та нервово-психічного розвитку немовлят, зокрема змін маси тіла, гемодинаміки та біохімічних маркерів. Встановлено, що рівень нітратів і нітритів у сечі немовлят з ГІЕ достовірно асоціюється з рівнем систолічного АТ (Coef 0,041, $p=0,017$; Coef 0,09, $p=0,006$), а також з рівнем рН крові (Coef -0,01, $p<0,001$).

П'ятий розділ присвячений дослідженню генетичних факторів ризику. Встановлено, що материнські генотипи генів *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1b* (C3953T, rs1143634) достовірно впливають на розвиток ендотеліальної дисфункції та гемодинамічні параметри немовлят. Виявлено зв'язок між генотипом GG гена *eNOS* та рівнем систолічного АТ дитини у кодомінантній ($p=0,053$) та наддомінантній ($p=0,058$) моделях успадкування, а також між генотипом CT гена *IL1b* та рівнем систолічного АТ ($p=0,028$). Також встановлено, що немовлята з генотипом CC гена *IL1b* мають вищий рівень сіалових кислот у крові (0,27 ммоль/л проти 0,15 ммоль/л, $p=0,07$).

Шостий розділ містить розробку вдосконаленого алгоритму катамнестичного спостереження, що включає прогнозування ризику ГІЕ на основі генетичних маркерів, метаболічних показників та неврологічного розвитку. Визначено, що у 88,24% передчасно народжених немовлят і у 60% доношених дітей діагностовано ГІУ ЦНС у 6-місячному віці. Розроблено прогностичну модель розвитку ГІЕ на основі оцінки за шкалою Апгар (β -1,02, $p=0,021$),

тривалості ШВЛ (β 2,11, $p=0,027$), що має чутливість 85,19% і специфічність 83,33%.

Мова викладення відповідає вимогам наукового стилю, текст є чітким та логічним.

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

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

Проте, слід зауважити:

1. В роботі іноді зустрічаються стилістичні неточності, зроблені зауваження щодо оформлення окремих таблиць.
2. З метою покращення наочності, полегшення сприйняття, деякі цифрові дані бажано подавати у вигляді графіків та діаграм.

В плані дискусії хотілося б торкнутися наступних питань:

1. Яку діагностичну цінність має визначення сіалових кислот у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом?
2. Яким чином Ви проводили оцінку неврологічного статусу дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Висновок. Дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. №507 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 31.05.2019 р. № 759 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Давиденко Аліна Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Рецензент:

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Полтавського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Костянтин ТАРАСЕНКО