

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету Поди Ольги Анатоліївни на дисертаційну роботу 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» 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. Щороку у світі реєструється приблизно 4 мільйони неонатальних смертей, значна частина яких зумовлена асфіксією при народженні. Перинатальна асфіксія є однією з основних причин дитячої смертності та розвитку серйозних неврологічних ускладнень, таких як церебральний параліч, епілепсія, затримка психомоторного розвитку та когнітивні розлади. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я асфіксія та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія є одними з основних причин інвалідизації та смертності новонароджених.

Особливої уваги заслуговує вивчення гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ГІУ ЦНС) у новонароджених, народжених від матерів з метаболічним синдромом (МС), оскільки метаболічні порушення матері можуть відігравати ключову роль у патогенезі цих станів. Питання попередження та превентивного лікування ГІУ ЦНС новонароджених є актуальним в неонатальній інтенсивній терапії у зв'язку з високим відсотком летальних наслідків та важкими неврологічними розладами у дітей, що призводять до стійкої інвалідизації.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни, яка присвячена удосконаленню діагностики,

прогнозування та катамнестичного спостереження за немовлятами з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також внеску порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1b*, rs1143634 (C3953T) є своєчасною та актуальною.

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, 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 MS Excel XP, 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.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження відзначаються високим рівнем новизни, оскільки вони суттєво доповнюють сучасні уявлення про патофізіологічні механізми та прогностичні фактори розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) у новонароджених. Вперше проведено детальний аналіз відмінностей ранніх клінічних проявів ГІЕ серед доношених і передчасно народжених дітей, що дозволило встановити специфічні синдромальні особливості кожної групи. Зокрема, серед передчасно народжених дітей найчастішими синдромами були синдром пригнічення (73,3%), дихальна недостатність, що потребувала ШВЛ (73,3%), м'язова дистонія (40,0%), судомний синдром (20,0%), тоді як серед доношених немовлят найпоширенішими були синдром пригнічення (60,0%), дихальна недостатність (60,0%), серцева недостатність (46,7%) та судомний синдром (33,3%). Виявлено, що рівень АСТ та АЛТ у передчасно народжених дітей з ГІЕ є достовірно вищим у першу добу життя порівняно з немовлятами без ГІЕ, тоді як у доношених новонароджених ці відмінності з'являються лише на шосту добу ($p=0,034$), що свідчить про пролонгацію дії гіпоксичного ураження у цих дітей. Встановлено, що рівень нітритів в сечі у передчасно народжених немовлят з ГІЕ був достовірно вищим за рівень нітратів передчасно народжених немовлят без ГІЕ ($p=0,025$), аналогічні відмінності отримано і серед доношених немовлят. Доведено, що у передчасно народжених немовлят з ГІЕ частота розвитку ГІУ ЦНС у шестимісячному віці становила 88,24%, тоді як серед доношених дітей – 60%. Обґрунтовано доцільність оцінювання фізичного розвитку немовлят з ГІЕ за шкалою співвідношення маси до довжини, що підтверджується значними варіаціями цього показника серед обстежених груп. Встановлено прогностичні моделі розвитку ГІУ ЦНС у шестимісячному віці, що включають оцінку за шкалою Апгар ($p=0,021$), необхідність ШВЛ ($p=0,027$)

та її тривалість ($p=0,001$), що мають високу прогностичну цінність. Вперше показано підвищення рівнів нітратів (5,41 vs 2,62; $p<0,001$) та нітритів (2,69 vs. 1,39; $p<0,001$) у дітей, народжених від матерів із метаболічним синдромом, що може свідчити про персистенцію патологічних процесів. Встановлено відмінності у розподілі генотипів *eNOS* rs1799983 (G894T) серед дітей з ГІЕ та без неї, а також доведено зв'язок материнського генотипу TT із підвищеними ризиками розвитку дихальної та серцевої недостатності у новонароджених. Доведено значущість міжгенної материнсько-неонатальної комбінації генотипів 894GG/3953CT за генами *eNOS* та *IL1B* у розвитку ГІЕ, що відкриває нові можливості для генетичного прогнозування тяжкості захворювання.

Отримані результати мають важливе клінічне значення для оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та наслідків ГІЕ, а також для розробки персоналізованих стратегій профілактики та лікування цього захворювання.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи відображені в 9 наукових працях, із них 2 статті у фахових виданнях України, 3 – у виданні, що індексується в Scopus, 4 – публікації в 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 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».

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено 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.), КП «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.).

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 204 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.

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 вивченню сучасного погляду на поєднаного впливу метаболічного синдрому матері та ГПЕ у їх дітей на ранні та віддаленні несприятливі наслідки, з акцентом на вивченні

сучасних діагностичних методів дослідження, у тому числі генетичних, що дозволяють на ранніх етапах прогнозувати та виявляти несприятливі наслідки, а також на аналізі сучасних стандартах катамнестичного спостереження за такими дітьми.

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 особливостей перебігу вагітності й пологів матерів та ранніх несприятливих наслідків, метаболічних маркерів розвитку ГІЕ у їх дітей залежно від наявності або відсутності у матері МС та ГІЕ у їх дітей. Одержані дані стали підґрунтям для розроблення вдосконаленого алгоритму катамнестичного спостереження за новонародженими дітьми.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят і стану їхнього здоров'я впродовж раннього неонатального періоду, встановлення основних клінічних та метаболічних проблем немовлят, які народились від матерів з МС і які мали ГІЕ в ранньому неонатальному періоді для подальшого розроблення удосконаленого алгоритму спостереження за

немовлятами з ГІУ ЦНС. Для вирішення мети даного етапу дослідження було поставлено такі завдання:

- встановити неврологічну захворюваність та фізичний розвиток немовлят у 6-9 місячному віці
- дослідити рівні основних метаболічних маркерів за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот та їх зв'язок із захворюваністю

Автором роботи доведено, що ожиріння матері впливає на антропометричні показники її дитини при народженні, 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 дисертаційної роботи присвячений дослідженню зв'язку між двома функціональними SNP *eNOS*, (G894T rs1799983), *IL1b* (C3953T, rs1143634), та низкою перинатальних, клінічних та метаболічних показників, які є ключовими у розвитку гіпоксичних уражень ЦНС у немовлят упродовж першого року життя дитини.

Автором було проаналізовано зв'язки як материнських, так і дитячих генотипів гену *eNOS*, (G894T rs1799983) та гену *IL1b* (C3953T, rs1143634), генотипів з низкою ранніх клінічних та метаболічних проявів ГІЕ – упродовж раннього неонатального періоду, а також з низкою клінічних та метаболічних проявів ГІУ ЦНС у віддаленому періоді – упродовж 6-9 місяців. Також було досліджено роль кожного варіанта генотипу в ризику розвитку ГІЕ за допомогою генетичної моделі успадкування (кодомінантної, домінантної, рецесивної та наддомінантної).

У шостому розділі дисертаційної роботи автором було узагальнено отримані результати та обґрунтовано доцільність удосконалення алгоритму

катамнестичного спостереження за новонародженими дітьми з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС від матерів з метаболічним синдромом.

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 процесі рецензування були виявлені незначні технічні недоліки, які не мали суттєвого впливу на оцінку роботи.
2. В деяких розділах хотілося б побачити більше прикладів порівняльної оцінки отриманих автором результатів власних досліджень з даними інших вітчизняних чи зарубіжних дослідників, якщо аналогічні роботи проводились раніше.
3. Для кращої наочності отриманих результатів бажано було б доповнити дисертаційну роботу клінічними кейсами обстежених пацієнтів.

В плані дискусії хотілося б торкнутися наступних питань:

1. Чим ви поясните особливості ехокардіографічного профілю у групі передчасно народжених дітей, а саме вищі показники фракції викиду та скоротливої здатності міокарда у дітей з ГІЕ?
2. Яким чином, на Вашу думку, тривала ШВЛ у неонатальному періоді може призводити до затримки нервово-психічного розвитку дітей? Адже Вашим дослідженням доведено, що тривалість ШВЛ має найкращу прогностичну цінність у моделях предикції даного стану?

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:

доцент закладу вищої освіти

кафедри педіатрії №2

Полтавського державного медичного університету,

кандидат медичних наук

Ольга ПОДА