

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Павлишин Галини Андріївни на дисертаційну роботу аспіранта очної (вечірньої) форми навчання кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету Давиденко Аліни Володимирівни на тему: **«Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом»**, подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми

Ожиріння залишається все більшою проблемою для людей будь-якого віку, статі чи соціально-економічного становища як у США, так і у всьому світі. За останні три десятиліття відзначено збільшення ожиріння серед вагітних, що призводить до проблем зі здоров'ям жінки, як під час вагітності, пологів, так і до проблем в неонатальному періоді [Blüher M., 2019; Catalano P.M., Shankar K., 2018; Monaco-Brown M, Munshi U, Horgan M.J., 2022]. Частими ранніми та віддаленими наслідками ожиріння у вагітних є гестаційний діабет, гіпертензія, прееклампсія, венозна тромбоемболія, передчасні пологи, дисточія плечиків, кесарів розтин. Такий перебіг вагітності негативно впливає на здоров'я плода, спричиняючи розвиток неонатальних ускладнень – дихальні розлади, транзиторне тахіпноє, респіраторний дистрес-синдром через дефіцит сурфактанту, макросомія, гіпоглікемія, низький рівень рН пупкової артерії, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія [Mortier I, Blanc J, Tosello B, 2017; Rimsza RR, Perez WM, Babbar S, 2018; Khalak R, Horgan M., 2020].

Зважаючи на те, що розвиток метаболічного синдрому, ожиріння під час вагітності є досить поширеним, важливо з'ясувати його вплив на несприятливі перинатальні наслідки для новонародженого. На сьогодні залишаються ще відкритими питання генетичного зв'язку (поліморфізм певних генів), біомаркерів окислювального стресу, патогенетичних механізмів взаємодії між метаболічним станом матері та нейро-розвитком немовляти. Тому, дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни, присвячена оптимізації ранньої діагностики формування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, затримки психомоторного розвитку у немовлят, народжених від матерів з ознаками

метаболічного синдрому в неонатальному періоді та в катамнезі є актуальною та дуже своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни 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., де автор є співвиконавцем.

Оцінка структури і змісту дисертації

Дисертація оформлена згідно вимог до оформлення дисертацій, затвердженими наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.). Структура дисертації відповідає актуальним вимогам. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 261 найменування (кирилицею та латиницею). Роботу ілюстровано 70 таблицями і 19 рисунками.

Вступ висвітлює передумови вибору теми, її актуальність. В ньому наведено мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, зазначено методи дослідження, встановлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, описано їх впровадження у практичну роботу лікувальних закладів педіатричного профілю, висвітлено апробацію результатів дисертаційної роботи та представлено особистий внесок дисертанта.

Розділ 1 *«Чинні практики діагностики, прогнозування та катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи»* складається з чотирьох підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою, розкривають сучасні дані стосовно проблеми діагностики уражень центральної нервової системи у новонароджених. Автор, детально проаналізувавши літературні джерела щодо предикторів неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, показала важливу складову розвитку цього патофізіологічного процесу, зокрема, генетичну детермінанту – поліморфізм генів. А тому акцентує увагу на необхідності ідентифікації генетично зумовлених факторів ризику гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених з метою прогнозування розвитку ускладнень, індивідуалізації лікування та розробки генетичного паспорта пацієнта.

Розділ 2 *«Матеріали та методи дослідження»* містить дизайн дослідження, що охоплює шість основних етапів. Перший етап дослідження полягав у вивченні сучасних поглядів на вплив метаболічного синдрому у матері на розвиток гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи у новонародженого, сучасні методи діагностики цих патологічних станів з акцентом на генетичні дослідження та новітні стандарти катамнестичного спостереження за такими пацієнтами; другий етап – це вибір напрямку дослідження, його мети, формулювання завдань, обґрунтування методів, обсягу; третій етап – це виділення анамнестичних, клініко-лабораторних особливостей немовлят, народжених в термін та передчасно народжених, з гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи за наявності метаболічного синдрому у матері; четвертий – оцінка стану здоров'я, нервово-психічного, фізичного розвитку немовлят, які народились з ознаками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії від матерів з метаболічним синдромом, та показників лабораторних маркерів (рівень нітратів, нітритів у сечі, МДА, сіалових кислот) впродовж перших 9 місяців життя; п'ятий етап – аналіз взаємозв'язків між функціональними генотипами двох генів – *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) та перинатальними, клінічними, метаболічними ознаками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, як в ранньому неонатальному періоді, так і віддаленому катамнезі; шостий – доцільність оптимізації алгоритму катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи за наявності метаболічного синдрому у матері. Детально окреслено статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених завдань. Дослідження схвалено біоетичною комісією та виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, із збереженням морально-етичних норм та прав людини.

У розділі 3 *«Клінічні прояви та метаболічні маркери гіпоксично-ішемічної енцефалопатії в доношених та передчасно народжених немовлят, які народились від матерів із метаболічним синдромом»* представлено особливості перебігу вагітності, пологів матерів дітей обстежених груп, клініко-лабораторні характеристики новонароджених з ознаками гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи, народжених від матерів з метаболічним синдромом; проведено аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з ознаками метаболічного синдрому, де виявлено високу частоту ускладнень анте- та інтранатального періодів у вигляді прееклампсії, анемії, слабкості пологової діяльності, відшарування плаценти, з наступною потребою проведення амніотомії та операції кесаревого розтину. Авторкою показано клінічні особливості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у спостережуваних групах, зокрема, переважання у доношених новонароджених поліорганичних

уражень – синдрому дихальних розладів з потребою ШВЛ, ознак серцевої недостатності, артеріальної гіпотонії з медикаментозною корекцією. Водночас, у немовлят з ознаками енцефалопатії, як у доношених, так і передчасно народжених, виявлено зміни обміну оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів, які асоціюються з показниками середнього артеріального тиску, ознаками серцевої недостатності, та демонструють достовірний зв'язок з розвитком поліорганних уражень.

Розділ 4 *«Нервово-психічний, фізичний розвиток та особливості метаболізму у немовлят з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС упродовж першого року життя»* присвячено вивченню рівня захворюваності, неврологічного статусу, показників фізичного розвитку та лабораторних маркерів метаболічного профілю у немовлят з проявами гіпоксично-ішемічного ураження. Автором показано, що у немовлят, народжених від матерів з метаболічним синдромом, у 6-місячному віці - близько 30%, а у 9 місяців – 37% спостерігаються порушення фізичного розвитку, зокрема, маса перевищує $\geq 80\%$, і, водночас, відзначено досить вагому кількість немовлят з масою тіла менше 10%. Підтверджено, що наявність метаболічного синдрому у матері та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія у її дитини є чинниками, які призводять до порушення фізичного розвитку упродовж першого року життя. Встановлено, у немовлят, народжених від матерів з метаболічним синдромом, найчастішими неврологічними порушеннями є гіпоксично-ішемічне ураження нервової системи та затримка психомоторного розвитку, які поєднуються з високими показниками метаболічного профілю – рівні нітратів, нітритів, сіалових кислот, МДА.

Розділ 5 *«Вплив материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1B* (C3953T, RS1143634) на клінічні та метаболічні особливості перебігу ГІУ ЦНС у дітей»* присвячено вивченню взаємозв'язків між розвитком гіпоксичної енцефалопатії, затримки психомоторного розвитку у дітей, народжених від матерів з метаболічним синдромом та поліморфними генами у них. Встановлено, відсутність достовірних асоціацій між генотипами генів *eNOS*, rs1799983 (G894T) та *IL1 β* , RS1143634 (C3953T) в обстежуваних дітей та формуванням у них затримки психомоторного розвитку в катамнезі за різними моделями успадкування. Водночас, автором відмічено, що певний генотип дитини збільшує шанси у неї застосування ШВЛ під час первинної реанімації, розвитку дихальних розладів в ранньому неонатальному періоді, серцевої недостатності, низьких показників САТ, що доповнює наші знання щодо патогенетичних механізмів розвитку тяжкої асфіксії та дихальної недостатності у новонароджених.

У розділі 6 «Обговорення одержаних результатів та обґрунтування удосконаленого алгоритму спостереження за дітьми з ГПУ ЦНС, які народились від матерів із метаболічним синдромом» підкреслено важливість оцінки рівня нітритів у сечі, як оптимального біомаркеру щодо прогнозування розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, а також показників АЛТ, АСТ впродовж раннього неонатального періоду. Встановлено прогностичні маркери щодо розвитку гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, затримки психомоторного розвитку в катамнезі, зокрема, оцінка за шкалою Апгар, потреба та тривалість ШВЛ, анемія матері.

Висновки і практичні рекомендації сформульовано грамотно, лаконічно, вони є обґрунтованими та відповідають результатам дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел, що містить 261 найменування, складено згідно з існуючими вимогами, із чітким дотриманням діючих правил щодо бібліографічних посилань.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 2 статті - у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексуються в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 4 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні.

Основні наукові результати дослідження оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2023» (м.Полтава, 1 грудня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова, (м.Полтава, 19 травня 2023р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», (м.Полтава, 17-18 листопада 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю VI Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах», (м.Полтава 15-16 листопада 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, (м.Одеса, 18-20 квітня 2024 р.); XXV

Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), (м.Київ, 18 – 20 вересня 2023 р.); VIII Педіатричному конгресі з міжнародною участю «Здоров'я дитини», (м.Львів, 13-14 грудня 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука-2024», (м. Полтава, 5 грудня 2024 р.).

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше отримано нові дані щодо генетичного підтвердження розвитку дихальних розладів у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, зокрема, певні генотипи *eNOS* гена (rs1799983 SNP) матері з метаболічним синдромом асоціюються з ускладненим перебігом неонатального періоду та розвитком системних порушень у немовлят, включаючи дихальні розлади та гемодинамічні порушення з ознаками серцевої недостатності.

Вперше встановлено зв'язок між рівнями метаболітів оксиду азоту (нітрати, нітрити), малонового діальдегіду, сіалових кислот у сечі новонароджених, які народилися від матерів із метаболічним синдромом, та розвитком гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи упродовж першого року життя. Автором розроблено прогностичні моделі розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та затримки психомоторного розвитку у немовлят, народжених від матерів з метаболічним синдромом, з використанням біохімічних та клінічних параметрів, зокрема рівнів нітритів, нітратів, АЛТ, АСТ, оцінки за шкалою Апгар, які мають високу прогностичну точність.

Запропоновано та науково обґрунтовано доцільність використання шкали співвідношення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ для раннього виявлення порушень фізичного розвитку у дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, оскільки автором показано несприятливу динаміку порушень фізичного розвитку протягом першого року життя у дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, народжених від матерів із метаболічним синдромом.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором виокремлено клінічно значущі біомаркери (нітрати, нітрити, МДА, сіалові кислоти, АЛТ, АСТ), які можуть бути використані в рутинній клінічній практиці для ранньої діагностики та прогнозування ускладнень у новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Асоціація між материнським поліморфізмом генів та розвитком несприятливих неонатальних станів дозволяють запровадити персоналізований підхід до медичного нагляду за дітьми, народженими від матерів з метаболічним синдромом.

Результати дослідження підтверджують необхідність розширення алгоритму катамнестичного спостереження за немовлятами з проявами гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, що включає молекулярно-генетичні (*eNOS*, *IL1B*) та метаболічні маркери (нітрати, нітрити, сіалові кислоти), моніторинг гемодинаміки та фізичного розвитку з використанням шкали співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ, що дозволить підвищити якість надання медичної допомоги та знизити ризики довгострокової інвалідизації новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні. Наукові положення, висновки, рекомендації базуються на результатах, що були отримані у процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають об'єктивний характер і цілком логічні, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, витікають із власних результатів, що свідчить про їх достовірність та репрезентативність. Таблиці та рисунки підтверджують достовірність отриманих результатів.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини та містить сучасні інформативні методи дослідження, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки. Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати практичні рекомендації корисними для практичної ланки охорони здоров'я та можуть бути впроваджені в практику педіатричних закладів охорони здоров'я

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

При аналізі дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено, унікальність текстових даних складає 86%.

Зауваження до дисертаційної роботи та запитання до автора

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі, справляє гарне враження: актуальна, адекватно поставлені мета і завдання, вдало підібрані методики дослідження, змістовний вигляд результатів дослідження, вагома новизна роботи, що є свідченням зрілості авторки, як перспективного науковця.

В процесі рецензування можна зазначити побажання, що не є принциповими, не впливають на її актуальність, науково-практичну цінність.

Зокрема, наукова робота перевантажена таблицями, матеріал яких можна було б подати в тексті; зустрічаються незначні орфографічні та стилістичні помилки. Проте, вони не впливають на загальне позитивне враження дисертаційного дослідження.

В межах наукової дискусії хочеться отримати відповіді на такі запитання:

- 1) Які особливості показників фізичного розвитку виявлено у дітей, народжених від матерів з метаболічним синдромом та ознаками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, як доношених, так і передчасно народжених, впродовж першого року життя?
- 2) Які саме інструменти оцінки фізичного розвитку Ви рекомендуєте для немовлят різного гестаційного віку – доношених і передчасно народжених, і чи залежать вони від таких факторів як, метаболічний синдром у матері, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС у немовляти?
- 3) Чи відрізнялися показники метаболічного профілю в немовлят першої групи залежно від терміну гестації, і якщо так, то який механізм таких порушень?
- 4) Серед важливих патогенетичних механізмів та патофізіологічних процесів при гіпоксії-ішемії у новонароджених, особлива роль належить енергетичній недостатності та ендотеліальній дисфункції. Які, на Вашу думку, лабораторні маркери свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції у немовлят в ранньому неонатальному періоді і чи можна на це вплинути?

Висновок

Дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має значну наукову новизну, теоретичне і практичне значення. Автор досягла мети дослідження, виконала всі завдання дослідження та зробила відповідні висновки.

У своїй роботі здобувач Давиденко Аліна Володимирівна запропонувала новий підхід діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за немовлятами з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів із метаболічним синдромом шляхом вивчення рівня захворюваності, особливостей нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також лабораторних маркерів, які підтверджують вплив порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари «мати-дитина»

на розвиток енцефалопатії у цієї категорії пацієнтів, що має суттєве значення як для педіатричної науки, так і для практики сучасної охорони здоров'я.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертація Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю 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).

Аналіз наукової роботи дає підстави для висновку про те, що дисертація Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катamnестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» є самостійним завершеним дослідженням, а її автор Давиденко Аліна Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії № 2

Тернопільського національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Галина Павлишин