

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни на дисертаційну роботу Слюсарєвої Анастасії Володимирівни на тему «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням», подану до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності теми дисертації

Ожиріння є однією з проблем, які набули особливої гостроти у 21 сторіччі, оскільки зростає його частота не лише у дорослих. Ожиріння поширене як у країнах з високим економічним розвитком, так і країнах, що розвиваються. За останні 30 років збільшилася поширеність ожиріння серед дітей та підлітків. За даними ВООЗ, понад 340 мільйонів дітей і підлітків віком від 5 до 19 років мали надлишкову вагу або ожиріння з поширеністю 18% у цій віковій групі. Спостерігається «молодшання» патології, яка діагностується вже в перші роки життя. Перебіг багатьох дитячих патологій ускладнюється на тлі ожиріння. Разом з тим, надання допомоги дітям раннього віку з надмірною масою тіла є достатньо проблематичним. Відкритим до сьогодні залишається питання впливу материнського ожиріння на стан внутрішньоутробного плода та новонародженого, особливо при передчасному перериванні вагітності. Окремо слід зазначити актуальність розробок, у яких проблема досліджується комплексно, у даному випадку це стан здоров'я вагітних з ожирінням та стан здоров'я їх новонароджених дітей.

Вищезазначене свідчить, що тема дисертації Анастасії Володимирівни Слюсарєвої, присвяченої 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 таких

немовлят є актуальною для медицини як у теоретичному, так і у практичному плані.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація запланована та виконана у Полтавському державному медичному університеті МОЗ України у рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічним порушенням у дітей раннього віку». Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020/2024 рр.

Дисертантом визначена актуальна мета дослідження та обрані завдання, необхідні для досягнення мети. У процесі виконання роботи застосовані загальноновизнані методи досліджень: епідеміологічні, клінічні, лабораторні та генетичні. Результати дослідження піддані ґрунтовній статистичній обробці, що дозволило об'єктивно їх оцінити. Загалом науковий рівень представленою до захисту дисертації відповідає пошукованому науковому ступеню.

Результати дисертаційної роботи відображені в 9 наукових працях, із 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, 1 – авторське свідоцтво на твір.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукова новизна отриманих результатів полягає в отриманні нових даних щодо частоти виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням, порівняно з жінками без ожиріння, зокрема надлишкового росту плода, внутрішньоутробної гіпоксії плода і внутрішньоутробної загибелі плода; при цьому доведено вплив ожиріння матері (після корекції на дію інших материнських факторів) на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода (ВШ 1,24, $p=0,025$) поряд із дією інших чинників – інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46, $p<0,001$) і недостатнього росту плода (ВШ 3,18, $p<0,001$), а також вплив ожиріння на розвиток надлишкового росту плода (ВШ

2,16, $<0,001$), поряд із дією інших материнських чинників – анемії під час вагітності (ВШ 1,24, $p=0,007$), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73, $p=0,004$), гестаційного набряку і протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61, $p=0,001$).

Доведено переваги застосування шкали ВООЗ щодо зіставлення маси до довжини тіла у виявленні новонароджених із найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку, зокрема при оцінюванні немовлят за Z-шкалою ВООЗ кількість немовлят із затримкою фізичного розвитку є достовірно більшою, а з надмірною вагою достовірно меншою, ніж при оцінюванні за шкалою Фентона, при цьому вищий перцентиль показника співвідношення маси до довжини за Z-шкалою асоціюється за регресійним аналізом за Пуасоном (після корекції на ГВ) з більшим середнім АТ на першу добу життя ($p=0,031$); а менший ІМТ – з добою початку ентерального харчування ($p=0,025$).

З'ясовано роль поліморфізму гена eNOS і порушень обміну азоту у розвитку гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, оскільки підвищення рівня нітратів і нітритів достовірно асоціювалося з розвитком цього стану після корекції на низку інших факторів, а відсоткова кількість немовлят із поліморфним геном була достовірно більшою серед передчасно народжених немовлят із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, ніж серед немовлят без даного стану. Визначено високі операційні характеристики діагностичного тесту щодо визначення нітратів та нітритів у сечі, відсутність достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів ($p=0,872$), а також референтне значення вмісту нітратів ($\geq 2,73$ нмоль/л), при якому констатовано найвищі чутливість та специфічність.

Обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, таких пунктів: на акушерському етапі – скеровування жінки в перинатальний заклад III рівня для родорозрішення, на неонатальному етапі – оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за Z-шкалою ВООЗ і включення її в групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння в разі відхилення $z > 2,5$ і $z < -2,5$; контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду в немовлят із

відхиленнями у фізичному розвитку, скринінг нітратів і нітритів у сечі й визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів із відхиленнями у фізичному розвитку.

Набули подальшого розвитку знання щодо фізичного розвитку немовлят, особливостей ранньої адаптації немовлят, які народились від матерів з ожирінням; особливостей гемодинаміки за клінічними й ехокардіографічними даними в передчасно народжених немовлят залежно від наявності ожиріння в матері; особливостей ентерального і часткового парентерального харчування немовлят, які народились від матерів з ожирінням.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертантом чітко визначені критерії включення та критерії виключення матерів і дітей в досліджувані групи. Забезпечена кількість спостережень, достатня для коректної статистичної обробки отриманих результатів: ретроспективне когортне дослідження включало всіх жінок (n=15 173), які народили впродовж 2021/2022 років у акушерських стаціонарах Полтавської області, з яких було сформовано дві групи: основну, в яку ввійшли вагітні з ожирінням (n=1515), і групу порівняння, в яку ввійшли жінки без ожиріння (n=13 658). Основну групу було розподілено на 3 підгрупи в залежності від ступеня важкості ожиріння.

На наступному етапі проведено проспективне дослідження «випадок-контроль», в яке включено 243 передчасно народжені дитини, які лікувалися в Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. Було сформовано дві групи: в основну групу ввійшли немовлята, народжені матерями з ожирінням (n=75), у групу порівняння – немовлята матерів без ожиріння (n=168). Усім новонародженим дітям проведено клінічне, параклінічне та антропометричне дослідження, Усі дослідження були виконані з застосуванням загальноновизнаних методик дослідження та дотриманням усіх необхідних вимог біоетики. Статистичну математичну обробку отриманих результатів проведено у ліцензійному пакеті з використанням непараметричних методів оцінки. Сумнівів щодо достовірності отриманих результатів та адекватності застосованих методів

математичної статистики не виникло. Основні наукові положення та висновки дисертації є науково-обґрунтованими, відповідають як отриманим результатам, так і поставленим науковим завданням дисертаційного дослідження.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертантом повністю виконані усі конкретні поставлені завдання дослідження та досягнуто мету наукового дослідження – удосконалено алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, на підставі вивчення частоти несприятливих перинатальних наслідків, особливостей фізичного розвитку, а також змін окремих клінічних та метаболічних маркерів у таких немовлят.

У процесі планування та виконання дисертаційних досліджень здобувач продемонстрував належний рівень володіння методологією наукової діяльності – виконаний якісний патентно-інформаційний пошук, чітко визначені мета та завдання, об'єкт та предмет дослідження, проведений клініко-анамнестичний збір даних пацієнтів та їх обстеження, сформовані коректні групи дослідження, освоєні та застосовані необхідні методи дослідження, проведена ґрунтовна статистична обробка отриманих результатів.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Результати досліджень вносять нові важливі відомості щодо несприятливого впливу ожиріння матерів на стан здоров'я їх передчасно народжених дітей, зокрема порушення фізичного розвитку, гіпоксично-ішемічне ушкодження плода і новонародженого, дихальні розлади.

Отримані результати досліджень вже впроваджені в навчальний процес 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 № 1 від 28.08.2023 р.).

Отримані результати мають важливе практичне значення. Автором обґрунтовано розроблення і впровадження алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням; запропоновано прогностичну модель щодо розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода та надлишкового росту плода у передчасно народжених немовлят; розроблено алгоритм оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за шкалами ВООЗ, які співвідносять масу до довжини; обґрунтовано алгоритм генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена eNOS у передчасно народжених немовлят.

Упровадження отриманих результатів здійснено у діяльність акушерських стаціонарів і дитячих лікарень (Центр спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (акт упровадження від 28.09.22 р., 28.12.22 р.), Перинатальний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.12.22 р.), КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2 Чернівецької міської ради» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.01.23 р.), КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» (акт упровадження від 20.09.22 р., 20.01.23 р.).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота викладена на 215 сторінках машинописного тексту, з яких 156 сторінок займає основний текст. Рукопис складається з анотації, змісту дисертації, переліку умовних позначень символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, розділу огляду літератури, розділу загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Список використаних джерел літератури містить 319 найменування (43 сторінки), з яких 24 – кирилицею, 295 – латиницею). Роботу ілюстровано 36 таблицями і 14 рисунками.

У вступі дисертантка розкрила актуальність обраної теми, чітко сформулювала мету та завдання дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, зазначила використані методи дослідження та вказала на зв'язок

дисертації з науковими програмами, надала відомості щодо особистого внеску у виконання роботи, апробації результатів дисертації та кількість своїх публікацій. Вступ викладений на 8 сторінках.

Розділ 1 «Сучасні погляди на вплив ожиріння матері на стан здоров'я передчасно народжених немовлят і чинні практики спостереження за такими дітьми в ранній неонатальний період» (огляд літератури) дає повне уявлення про епідеміологію ожиріння серед вагітних і частоту ранніх несприятливих перинатальних наслідків. Аналізуються сучасні дані про розвиток, стан здоров'я, наближені та віддалені наслідки у дітей матерів з ожирінням, зміни метаболізму вагітної з ожирінням із точки зору негативного впливу на плід. Автор робить обґрунтований висновок про актуальність і перспективність досліджень фізичного розвитку та стану здоров'я передчасно народжених дітей від матерів з ожирінням. Розділ викладений на 25 сторінках.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» висвітлено загальні принципи організації дослідження та його дизайну, стандартні та спеціальні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження, статистичні методи дослідження та дотримання принципів біоетики.

Обсяг проведених досліджень достатній і статистично обґрунтований для отримання вірогідних результатів дослідження. Достатньо описані використані методи дослідження та статистичні методи обробки даних, що дало змогу отримати достовірні результати проведеного дослідження. Обраний дизайн дослідження забезпечив досягнення мети і завдань роботи. Розділ викладений на 16 сторінках.

Розділ 3 «Частота розвитку несприятливих перинатальних наслідків у матерів з ожирінням та їх немовлят» присвячений аналізу частоти ускладнень вагітності й пологів, що впливають на стан немовлят у матерів залежно від наявності або відсутності них ожиріння. Окремо аналізуються ускладнення зі сторони плода у матерів залежно від наявності або відсутності них ожиріння, зокрема вплив ожиріння матері на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода розвиток надлишкового росту плода.

Автор обґрунтовано робить висновок про зростання важкості ожиріння у вагітних та зростання шансів мати розвиток ускладнень вагітності, які безпосередньо впливають на стан плода і новонародженого. Установлено материнські чинники, які достовірно асоціюються з розвитком внутрішньоутробної гіпоксії плода за даними множинного логістичного регресійного аналізу.

Установлено (за даними множинного логістичного регресійного аналізу) материнські чинники, які достовірно асоціюються із застосуванням інструментальних технологій плодам із надлишковим ростом, що своєю чергою може погіршувати їхній стан, зокрема індукції пологів, застосування операції кесаревого розтину, вакуум-екстракції плода.

Представлені в розділі результати опубліковані у 2 статтях в фаховому науковому журналі. Розділ викладений на 32 сторінках.

У розділі 4 «Фізичний розвиток і стан здоров'я передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням» з'ясовано, що ожиріння матері впливає на антропометричні показники її дитини при народженні (маса тіла, довжина тіла й окружність голови) при оцінюванні за шкалою Фентона з визначенням перцентилів і показника Z (стандартного відхилення). Оцінювання маси тіла немовлят за Z-показником стандарту ВООЗ краще дозволяє виявляти немовлят із найвищими ризиками розвитку ожиріння.

При оцінюванні стану здоров'я показано, що у немовлят основної групи середнє значення оцінки за шкалою Апгар було достовірно менше, ніж у немовлят групи порівняння, натомість середнє значення і рН, і ВЕ майже однакові, що свідчить про неефективність шкали Апгар у визначенні стану саме передчасно народжених дітей, а отже, про потребу в розробленні додаткових маркерів гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС; найчастішою патологією серед немовлят від матерів з ожирінням виявилися СДР (50 %) і ГПУ ЦНС (44,0 %); відсоткова кількість немовлят із поліморфним генотипом 4aa/4ab гена eNOS в основній групі не відрізнялася від немовлят групи порівняння, рівень нітратів і нітритів у сечі був також майже однаковим.

Представлені в розділі результати опубліковані у 4 статтях в фаховому науковому журналі. Розділ викладений на 19 сторінках.

У розділ 5 «Обґрунтування вдосконаленого алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням» доведено роль обміну оксиду азоту в патогенетичних шляхах розвитку ГІУ ЦНС, що підтверджується вищими рівнями нітратів і нітритів у сечі передчасно народжених немовлят із ГІУ ЦНС, ніж у немовлят без такого стану. Виявлено також достовірно більшу відсоткову кількість немовлят з поліморфним генотипом 4aa/4ab в групі немовлят з ГІУ, ніж у немовлят без ГІУ. З'ясовано операційні характеристики діагностичного тесту щодо визначення нітратів, нітритів у сечі й генотипу 4aa/4ab *eNOS* гену, які є досить високими, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження. Представлені в розділі результати опубліковані у 3 статтях в фаховому науковому журналі. Розділ викладений на 19 сторінках.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням дослідження та отриманим результатам, є обґрунтованими та логічними.

Список використаних джерел оформлений згідно чинних вимог. В Додатках дисертації наведені наукові праці, опубліковані дисертантом та відомості щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах, наведені 12 актів впровадження результатів дисертаційної роботи.

У цілому вважаю, що представлена дисертація Слюсарєвої Анастасії Володимирівни є повністю завершеною кваліфікаційною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертації рекомендуються до використання в практиці наукових досліджень, в навчальному процесі кафедр педіатрії та неонатології ЗВО України та під час післядипломного вдосконалення лікарів з неонатології. Отримані результати та розроблені рекомендації щодо удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням, рекомендуються до урахування та використання

практичними лікарями-неонатологами, лікарями загальної практики та сімейної медицини.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час розгляду дисертації не виникло принципових зауважень стосовно змісту дисертації та її оформлення, які б негативно впливали на загальний високий науково-методичний рівень, наукову та практичну цінність отриманих результатів, основні положення та висновки дисертації. У якості зауважень, побажань можна зазначити наступні:

1. На мій погляд, застосування терміну «Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи» не відповідає діючим національним протоколам з неонатології. Доцільним є використання терміну «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія новонародженого».
2. Відсутність розділу «Аналіз та узагальнення результатів» компенсується поширеними і детальними висновками після кожного розділу власних досліджень, разом з тим не вистачає порівняння власних результатів із аналогічними інших авторів.

У плані дискусії хотілось би отримати відповіді дисертанта на декілька запитань:

1. Які діагностичні критерії ви застосовували щодо гіпоксично-ішемічного ушкодження нервової системи пацієнтів?
2. Ви показали в роботі майже вдвічі вищий ризик внутрішньоутробної загибелі плода у жінок з ожирінням. З чим саме це пов'язано?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертація Слюсарєвої Анастасії Володимирівни на тему «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими

дітьми, які народилися від матерів з ожирінням» була піддана перевірці антиплагіатною програмою 12 «StrikePlagiarism.com». Встановлено, що текст дисертації є оригінальним – рівень оригінальності становить 97 %, ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикування даних не встановлено. Зазначені лише окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Так само не виявлено наявності порушення академічної доброчесності й у наукових публікаціях дисертанта.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Слюсарєвої Анастасії Володимирівни на тему «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням» є завершеною науково-дослідницькою роботою, яка вирішує актуальну проблему педіатрії та неонатології, а саме оптимізує надання медичної допомоги передчасно народженим дітям, народженим матерями з ожирінням, шляхом встановлення частоти несприятливих перинатальних наслідків, особливостей фізичного розвитку, а також змін окремих клінічних та метаболічних маркерів у таких немовлят.

За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, сучасністю методик і методології дослідження, теоретичною і практичною цінністю, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності дисертація у повній мірі відповідає існуючим вимогам до дисертаційних робіт відповідно до «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 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Слюсарєва Анастасія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора

філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії №1

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

доктор медичних наук, професор

О. С. Яблонь

