

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, провідного наукового співробітника відділення неонатології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» Воробйової Ольги Володимирівни на дисертаційну роботу Слюсарєвої Анастасії Володимирівни «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням», яку подану для захисту в разову спеціалізовану вчену раду Полтавського державного медичного університету з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **Актуальність теми.**

Серйозною проблемою охорони здоров'я в усіх промислово-розвинених країнах світу є ожиріння, поширеність якого збільшується як серед населення в цілому, так і серед вагітних. За даними ВООЗ 15% жінок планети старше 18 років, страждають на ожиріння (ВООЗ, 2020). Згідно з результатами епідеміологічних досліджень за останні 10 років ожиріння у вагітних жінок реєструється у 15-38% випадків. Повторнонароджуючі страждають на ожиріння в два рази частіше (Palmer & Clegg, 2015).

Як показали дослідження, материнське ожиріння пов'язане з високим ризиком ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду через підвищення ризику розвитку гестозів, аномалій пологової діяльності, кровотеч, гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії, а також передчасних та запізнілих пологів. (Wilson & Messaoudi, 2015; Chiswick et al., 2015; Mission, Marshall & Caughey, 2015). Крім того, у вагітних з ожирінням підвищується ризик макросомії плода, порушення матково-плацентарного кровотоку, дистресу плода, асфіксії новонародженого.

На сьогодні є певна кількість досліджень стосовно перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, питань менеджменту та тактики ведення пологів, післяпологового періоду для попередження негативних наслідків вагітності та пологів як для матері так і плода. Як правило новонароджені діти від матерів з ожирінням мають проблеми з постнатальною адаптацією, перинатальну патологію, що потребує лікування та виходжування немовлят у відділеннях інтенсивної терапії, постінтенсивного догляду, а в подальшому – ретельного катамнестичного спостереження.

Незважаючи на досягнення фундаментальної науки, результати клінічних досліджень і багаторічний практичний досвід, дотепер залишається чимало суперечливих та невирішених питань щодо комплексної дії ожиріння на адаптацію передчасно народжених дітей, в яких більшість метаболічних та патофізіологічних процесів є незрілими. Зокрема нез'ясованими залишаються шляхи виявлення порушення фізичного розвитку, відсутні чутливі маркери точного передбачення розвитку ускладнень та внеску генетичної детермінанти; відсутні алгоритми раннього виявлення порушень фізичного розвитку та спостереження за передчасно народженими немовлятами, які народились від матерів з ожирінням, оскільки в чинних наказах МОЗ відсутні шкали оцінювання фізичного розвитку, що співвідносять масу до довжини тіла, і відповідно дозволяють виявляти немовлят із найвищими ризиками та найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку; відсутні малоінвазивні скринінгові дослідження щодо ймовірної наявності в них наслідків внутрішньоутробної гіпоксії. Тобто, єдиного підходу, комплексної програми менеджменту передчасно народжених дітей від матерів з ожирінням дотепер не сформовано. Тому все вище назване обумовило мету дослідження – удосконалення алгоритму 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

метаболических маркерів у таких немовлят та підтверджує актуальність і цінність обраної теми дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Слюсарєвої Анастасії Володимирівни «Удосконалення алгоритму спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з ожирінням».

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

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 метаболічних порушень у дітей раннього віку. Державний реєстраційний номер 0120U102856, виконання - 2020-2024 рр.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

На підставі проведених досліджень вперше в Україні встановлено частоту виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням, порівняно з жінками без ожиріння, зокрема надлишкового росту плода (12,8% проти 5,73%,  $p < 0,001$ ), внутрішньоутробної гіпоксії плода (9,57% проти 7,92%,  $p = 0,026$ ) і внутрішньоутробної загибелі плода (0,79% проти 0,43%,  $p = 0,051$ ); 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,  $p < 0,001$ ), 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,  $p = 0,001$ ).

Дисертантом було вперше визначено 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 немовлят вища 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 ( $p=0,025$ ).

Здобувачем 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.

Вперше 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.

Дисертантом 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.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Дисертаційна робота Слюсарєвої А.В. має практичне значення, адже автором запропоновано в практику діяльності неонатальних відділень, родопомічних та перинатальних центрів алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням; прогностичні моделі щодо розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода та надлишкового росту плода у передчасно народжених немовлят; алгоритм оцінювання фізичного розвитку передчасно народжених немовлят за шкалами ВООЗ, які співвідносять масу до довжини та алгоритм генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена eNOS у передчасно народжених немовлят.

Практичне значення роботи підтверджується впровадженням результатів дослідження в клінічну практику акушерських стаціонарів і дитячих лікарень (Центр спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР», Перинатальний центр КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2 Чернівецької міської ради», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства».

Крім того результати дисертаційної роботи внесені до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки. Авторкою самостійно проведено літературний пошук і опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, виконано вкопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію і проведення клінічного, лабораторного й генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows («StataCorp», Техас, США) і MSEXcelXP, проведено їх систематизацію й аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. 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. Співавтори робіт (науковий керівник, співробітники кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету, завідувач і лікарі неонатальних відділень Перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського, співробітники Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України) забезпечували консультативну, методологічну й організаційну допомогу у виконанні дослідження.

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

Дисертаційну роботу Слюсарєвої А.В. виконано на високому методологічному рівні. Дослідження було проведено у два напрямки. На *першому* проведено ретроспективне когортне дослідження, в яке включено усіх жінок (n=15173), які народжували впродовж 2021-2022 рр. в акушерських стаціонарах Полтавської області. До основної групи увійшли матері з ожирінням (n=1515), а до групи порівняння – матері без ожиріння (n=13658). Жінок основної групи залежно від ступеня ожиріння було розподілено на 3 підгрупи. Перша підгрупа – матері (n=1006) з ожирінням I ст., друга підгрупа – матері (n=377) з ожирінням II ст. та третя підгрупа – матері (n=132) з ожирінням III ст.

На *другому* проведено проспективне дослідження «випадок-контроль», в яке включено 243 передчасно народжені дитини, які лікувались впродовж 2020-2022 рр. у Полтавській обласній клінічній лікарні імені М.В. Скліфосовського. Було сформовано дві групи, до основної групи увійшли 75 передчасно народжених немовлят (гестаційний вік (ГВ) Me=35 тиж (Q<sub>1</sub> =33 тижн.; Q<sub>3</sub> =36 тиж); маса при народженні Me=2510 г (Q<sub>1</sub> =2090 г; Q<sub>3</sub> =3090 г), які народились від матерів з ожирінням. До групи порівняння – 168 їх немовлят (ГВ Me=33 тиж (Q<sub>1</sub> =32 тиж; Q<sub>3</sub> =35 тиж); маса при народженні (Me=2035г (Q<sub>1</sub>=1585 г;Q<sub>3</sub>=2350 г), які народились від матерів без ожирінням.

Представлені результати, висновки та практичні рекомендації мають наукове обґрунтування, що забезпечується поглибленим аналізом найсучасніших літературних даних, використанням адекватних методологічних підходів, репрезентативним обсягом клініко-лабораторних спостережень.

Мета роботи сформульована чітко і коректно, завдання відповідають меті і визначають напрямок дослідження. Для досягнення мети і реалізації поставлених завдань автором був використаний комплекс сучасних високоінформативних методів діагностики. Аналіз результатів дослідження проводився із застосуванням сучасних методик обробки матеріалу та

математичної статистики, що базуються на принципах доказової медицини та підтвердили достовірність отриманих даних.

Сформульовані автором висновки логічно аргументовані і повністю відображають суть системного аналізу даних обстежених пацієнтів і результатів виконаних досліджень. Практичні рекомендації конкретизовані та можуть бути впроваджені в діяльність неонатальних відділень, родопомічних закладів та перинатальних центрів України.

Отже, наукові завдання та методи, які було окреслено, а також шляхи їх вирішення із формулюванням висновків за отриманими результатами дослідження, яке рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень критеріїв біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та вітчизняних документів. Текст представлених матеріалів у дисертації Слюсарєвої Анастасії Володимирівни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

#### **Публікації та обсяг роботи.**

Результати дисертаційної роботи відображені в 5 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, 4 – в інформаційних листах, 8 – публікації в матеріалах наукових конференцій в Україні.

Дисертаційна робота викладена українською мовою, викладена на 201 сторінках машинописного тексту, з яких 134 сторінки займає основний текст. Робота складається з трьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 319



найменування (43 сторінок), з яких 24 – кирилицею, 295 – латиницею).  
Роботу ілюстровано 36 таблицями і 14 рисунками.

Матеріали дисертації Слюсарєвої А.В. доповідались на багатьох наукових форумах, науково-практичних конференціях тощо, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.

### **Характеристика роботи по розділах:**

Дисертаційна робота Слюсарєвої А.В. побудована відповідно до сучасних вимог МОН.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дослідження, визначено предмет, об'єкт і мету, сформульовано завдання, охарактеризовано методи дослідження, розкрито суть наукової новизни дослідження, практичне та теоретичне значення отриманих результатів, впровадження та апробації результатів роботи, викладено дані щодо висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях та задекларовано особистий внесок здобувача.

В **огляді літератури** проведено аналіз вітчизняних та зарубіжних джерел, проведено визначення ожиріння та епідеміологічні дані щодо поширеності факторів ризику ожиріння серед вагітних. На основі аналізу літературних джерел розглянута роль материнських метаболічних факторів ризику у програмуванні розвитку плода. Розкрито вплив материнських метаболічних факторів ризику на передчасне народження та захворюваність новонароджених, на розвиток захворювань у дітей, а також чинні практики спостереження за такими дітьми в ранній неонатальний період.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» наведено підходи щодо дизайну організації дослідження, принципів формування груп спостереження, критерії включення та виключення, обрані методики клініко-анамнестичного, біохімічного та інструментального дослідження пацієнтів, статистичного аналізу отриманих результатів. Методологія та методика дослідження будувалася на засадах Консенсусу з біо- та медичної етики та принципах доказової медицини.

Методики клінічних та генетичних досліджень доповідалися на засіданні біоетичної комісії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Батьки усіх дітей дали згоду на проведення обстеження. Дослідження проводилося на базі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського. Термін виконання роботи 2020-2022 роки.

Дизайн дослідження чітко сформований у 6 етапів. Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний. Детально представлено методи статистичного аналізу одержаних даних.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики та простого й множинного логістичного регресійного аналізу, зокрема за Пуасоном (розраховували Коef. та його 95% ДІ). Усі результати вважали вірогідними, якщо  $p < 0,05$ . Прогностичну цінність анамнестичних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакета прикладних програм STATA 14.0.

У **третьому розділі** дисертаційної роботи автор оцінює частоту розвитку несприятливих перинатальних наслідків у матерів з ожирінням і їхніх немовлят. У жінок з ожирінням, порівняно до жінок без ожиріння, вагітність достовірно частіше закінчувалась внутрішньоутробною загибеллю плода (0,79% проти 0,43%,  $p=0,051$ ), внутрішньоутробною гіпоксією плода (9,57% проти 7,92%,  $p=0,026$ ) та надлишковим ростом плода (12,8% проти 5,73%,  $<0,001$ ). Шанси вагітної мати внутрішньоутробну загибель плода збільшуються зі ступенем ожиріння жінки (у жінок із I ст. ожиріння ВШ 2,08, а у жінок із III ст. ожиріння – уже 3,54).

Установлено прямий вплив ожиріння матері на розвиток внутрішньоутробної гіпоксії плода, що підтверджується достовірним прямим

зв'язком (за множинним регресійним логістичним аналізом) між даними станами (ВШ 1,24,  $p=0,025$ ) поряд із дією інших чинників, а саме, інфекції амніотичної рідини (ВШ 3,46,  $p<0,001$ ) та недостатнього росту плода (ВШ 3,18,  $p<0,001$ ). Доведено також вплив ожиріння матері на розвиток надлишкового росту плода (ВШ 2,16,  $<0,001$ ), поряд із дією інших материнських чинників, а саме анемії під час вагітності (ВШ 1,24,  $p=0,007$ ), надмірного збільшення ваги за вагітність (ВШ 5,73,  $p=0,004$ ), гестаційного набряку та протеїнурії без гіпертензії (ВШ 1,61,  $p=0,001$ ), а також достовірні асоціації із застосуванням індукції пологів (ВШ 1,57,  $p <0,001$ ), стимуляції пологів (ВШ 1,57,  $p <0,001$ ), операції кесаревого розтину (ВШ 1,91,  $<0,001$ ) та вакуум-екстракції (ВШ 1,61,  $p=0,013$ ). Отже, ожиріння матері прямо через метаболічні зміни та опосередковано через застосування інструментальних технологій впливає на стан передчасно народженої дитини при народженні. При цьому саме внутрішньоутробна гіпоксія плода може бути ятрогенною причиною передчасного народження немовлят.

У **четвертому розділі** аналізувався фізичний розвиток і стан здоров'я передчасно народжених немовлят від матерів з ожирінням. Дисертантом ретельно представлені результати власних досліджень. 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).

Дисертантом представлено клініко-антропометричні дані дітей, зокрема стан немовлят при народженні, фізичний розвиток за шкалами Фентона, співставлення маси до довжини тіла та індекс маси тіла (ІМТ) за стандартами ВООЗ із визначенням середніх значень, перцентилів та показника  $Z$  (стандартного відхилення); проаналізовано захворюваність упродовж неонатального періоду; стан гемодинаміки за клінічними та ехокардіографічними показниками, особливості ентерального та

парентерального харчування впродовж раннього неонатального періоду, особливості обміну оксиду азоту (за даними рівня нітратів та нітритів у сечі) та внесок поліморфного генотипу 4aa/4ab eNOS у розвиток гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Так, найчастішою патологією серед немовлят обстежених груп виявилися синдром дихальних розладів (50,0% немовлят основної групи та 34,8% немовлят групи порівняння,  $p=0,143$ ), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (44,0% та 42,8%,  $p=0,868$ ) та знижена толерантність до ентерального харчування (12,0% та 17,26%,  $p=0,297$ ), тобто стани, у патогенезі яких, згідно з науковими джерелами, відіграє судинний компонент. Тому проаналізовано особливості обміну оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі й частотою виявлення поліморфного генотипу 4aa/4ab гену eNOS. Автором дослідження виявлена відсутність достовірних відмінностей у рівнях нітратів, нітритів у сечі та в розподілі поліморфного варіанта гену eNOS у передчасно народжених немовлят залежно від наявності або відсутності ожиріння в матері

Вивчення особливостей ентерального харчування в дітей обстежених груп продемонструвало досить низький рівень застосування грудного вигодовування у цієї когорти пацієнтів (69,1% немовлят основної групи та 74,9% немовлят групи порівняння,  $p=0,226$ ), високий рівень призначення часткового парентерального харчування (відповідно, 63,2% немовлят та 68,6% немовлят,  $p=0,258$ ), початок ентерального харчування пізніше за першу добу та переведення немовлят на повний об'єм ентерального харчування пізніше за 6 добу.

У **п'ятому розділі** дисертант глибоко обґрунтовує вдосконалений алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням. Дисертантом основну увагу було приділено саме удосконаленню оцінювання фізичного розвитку шляхом порівняння ефективності застосування двох шкал – шкали ВООЗ співставлення маси до

довжини тіла та ІМТ, порівняно зі шкалою Фентона. Дослідження показало, що в групі передчасно народжених немовлят (з довжиною  $\geq 45$  см) від матерів з ожирінням:

- відсоткова кількість немовлят завеликих до ГВ за шкалою Фентона (30,67%) є достовірно більшою, ніж відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ( $>90\%$ ) за шкалою співставлення маси до довжини (4,92%,  $p<0,001$ ); та відсоткова кількість немовлят із надмірною масою ( $>80\%$ ) оціненої за ІМТ (6,67%,  $p<0,001$ );
- відсутність немовлят замалих до гестаційного віку за шкалою Фентона проти 49,18% немовлят із затримкою розвитку ( $<10\%$ ) за шкалою співставлення маси до довжини ( $p<0,001$ ) та проти 61,33% немовлят із затримкою розвитку ( $<10\%$ ) за ІМТ ( $p<0,001$ ).

Отже, було доведено, що оцінювання передчасно народжених немовлят тільки за шкалою Фентона має ризики щодо неідентифікації немовлят із затримкою росту, та гіпердіагностиці кількості немовлят із надмірною масою, унаслідок чого з одного боку можуть неправильно визначатися харчові, зокрема енергетичні потреби дитини, а з іншого – невіднесення дитини до групи ризику щодо розвитку в неї раннього дитячого ожиріння. Подібні дані отримані і при оцінюванні Z показника за трьома шкалами.

Показано, що в немовлят вища 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 (Coef.0,02,  $p=0,031$ ); а менший ІМТ – з пізнішим початком ЕХ ентерального харчування (coef за Пуасоном -0,066,  $p=0,025$ ).

Здобувачем визначено високі операційні характеристики діагностичного тесту щодо визначення нітратів та нітритів у сечі, що свідчить про інформативність даних малоінвазивних методів дослідження. Так, чутливість визначення нітратів становила 81,25%, нітритів 77,08%; специфічність, відповідно 66,67% та 60,61%, позитивне предиктивне

значення – 78,0% та 74%, негативне предиктивне значення – 70,97% та 64,52%, площа під ROC кривою 0,7648 (95% ДІ 0,59-0,80),  $p=0,004$  та 0,7551 (95% 0,60-0,83),  $p=0,003$ . Достовірної різниці між площею над ROC кривою щодо визначення нітратів та площею над ROC кривою щодо визначення нітритів нами не виявлено ( $p=0,872$ ). При цьому визначене референтне значення вмісту нітратів ( $\geq 2,73$  нмоль/л), при якому констатовано найвищу чутливість (81,25%) та специфічність (57,58%).

У заключенні було обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, таких обстежень: оцінювання фізичного розвитку передчасно народженої дитини за шкалою співвіднесення маси до довжини ВООЗ та включення немовлят у групу ризику щодо подальшого розвитку ожиріння; контроль АТ упродовж раннього неонатального періоду; скринінг нітратів та нітритів в сечі на 1 добу життя; визначення глюкози в сироватці крові; визначення поліморфізму генів eNOS у пацієнтів з відхиленнями у фізичному розвитку; призначення пробіотиків при проявах зниженої толерантності до їжі; заходи з підтримки природного вигодовування

**Висновки і практичні рекомендації** конкретизують найбільш значущі наукові та практичні результати роботи та в повному обсязі розкривають поставлені в дисертаційному дослідженні мету і завдання.

#### **Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку.

Дисертація є самостійною науковою працею, яка представляє теоретичний, клінічний і практичний інтерес. Обсяг матеріалу і методичний рівень дослідження відповідають поставленим завданням, а отримані висновки в достатній мірі аргументовані клінічним матеріалом, достовірною статистичною обробкою, масивом графічної візуалізації у вигляді табличних

даних і малюнків. Текст дисертації викладений українською літературною мовою, хоча й зустрічаються нечисельні стилістичні та граматичні помилки.

Робота загалом оцінюється позитивно. Висловлені в ході опоненції зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи. Однак, слід визначити окремі недоліки:

Вони не є принциповими та суттєво не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність:

1. Бажано більш детально представити чинний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з ожирінням, із роз'ясненнями визначених оновлених рекомендацій.

2. Бажано було б чіткіше розкрити деталі практичних рекомендацій, зокрема біохімічних показників, нітритів і нітратів у сечі, генів eNOS (частоту досліджень, терміни призначень, референтні значення норми тощо), а також методику призначень пробіотиків.

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

1. Як Ви зазначили, на сьогодні в неонатальній практиці дійсно існує суперечливе відношення до використання пробіотиків у новонароджених. Будь ласка, деталізуйте цей напрямок у Вашому дослідженні, навіщо Ви додали його у роботу. Як саме Ви доводили наявність порушень мікробіоти у новонароджених, що народились від матерів із ожирінням? Чому рекомендуєте використовувати з 1 доби життя без уточнень форми, виду пробіотиків і тривалості курсу передчасно народженим дітям від матерів з ожирінням на тлі порушення толерантності до ентерального харчування?

2. Як часто серед жінок з ожирінням підтверджувався гестаційний діабет? Якщо так, чи діагностувалася діабетична ембріофетопатія та/або фетопатія серед дітей від таких матерів? Якщо так, то які саме специфічні прояви такого стану Ви визначали?

3. Обґрунтуйте, будь ласка, критерії включення та виключення у дітей

Вашого дослідження.

### Висновок.

У дисертаційній роботі Слюсарєвої Анастасії Володимирівни відсутні ознаки академічної недоброчесності, вона відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у «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 до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Слюсарєва Анастасія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Провідний науковий співробітник  
відділення неонатології  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової  
НАМН України»,  
д. мед. наук, професор



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:  
О.В. Воробйова

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ  
Ковальчук В.І.

