

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 Климчук Юлії Юріївни «Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом», 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.

Метаболічний синдром (МС) є суттєвою проблемою для світової медицини, що зумовлено, з одного боку, постійним зростанням його поширеності в загальній популяції, а з іншого – високим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень. За даними досліджень американських авторів, МС відзначається у 20% жінок на момент вагітності й загалом діагностується у 30% жінок репродуктивного віку, підвищує ризик проведення операції кесаревого розтину в 2 рази. МС корелює з більш високим ризиком розвитку ряду післяопераційних ускладнень, таких як кровотеча, тромбоз глибоких вен, розвиток інфекційних ускладнень. Водночас наявність МС асоційована й з більш високим ризиком ускладнень при пологах, а під час вагітності він підвищує ризик перинатальної смертності та розвитку патології плода. Наявність МС при вагітності зумовлює вплив метаболічних порушень на систему гемостазу, асоційований із гіперкоагуляцією внаслідок підвищення активності плазматичної ланки гемостазу, зниження фібринолізу, виникнення ендотеліальної дисфункції, підвищення активності тромбоцитів.

Ряд досліджень (Salihu H.M. et al., 2007, Stothard K.J. et al., 2009) показали що МС підвищує ризик внутрішньоутробної загибелі плода в 5 разів, а також наявність кореляції між величиною індексу маси тіла у матері та рівнем дитячої смертності. Є дані, що вказують на взаємозв'язок МС з розвитком ряду вроджених аномалій плода, таких як spina bifida, патологія серцево-судинної системи, омфалоцеле.

На сьогодні відомо, що ожиріння як один із діагностичних критеріїв МС асоційоване з розвитком цілого ряду гестаційних ускладнень, таких як затримка росту й макросомія плода, гестаційний цукровий діабет, преєклампсія, синдром раптової смерті плода тощо.

Проблема впливу МС на перебіг вагітності та пологів у жінок широко розкрито у багаторічних наукових і клінічних дослідженнях, досягнуто певні результати по менеджменту та медичній допомозі цьому контингенту пацієнтів. Але дотепер є дуже мало досліджень, присвячених оцінці впливу комплексних метаболічних факторів на постнатальну адаптацію, метаболізм новонародженого, зокрема на ліпідний та вуглеводний профілі, на кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених дітей на тлі морфофункціональної незрілості усіх органів і систем. Зокрема нез'ясованими залишаються питання щодо частоти розвитку несприятливих наслідків для передчасно народжених немовлят, особливостей адаптації їх серцево-судинної системи; відсутні чутливі маркери точного передбачення розвитку метаболічних порушень, внеску генетичної детермінанти у розвиток цих станів, відсутні алгоритми раннього виявлення порушень кардіометаболічної адаптації та медичного спостереження за передчасно народженими новонародженими, які народилися від матерів з МС.

Все вище назване обумовило мету дослідження – покращити спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, шляхом встановлення особливостей їх кардіометаболічної адаптації упродовж неонатального періоду та підтверджує актуальність і

цінність обраної теми дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії Климчук Юлії Юріївни «Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»

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 доведено відмінності метаболічної адаптації (а саме у ліпідному, вуглеводному обміні, у неспецифічних біохімічних біомаркерів серцево-судинних захворювань) передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей від матерів без МС.

Дисертантом було вперше встановлено особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених немовлят під комплексною дією як материнських, так і дитячих метаболічних чинників.

Здобувачем показано, що розподіл всіх трьох варіантів генотипів генів LEPR і GR серед матерів з надлишковою масою і ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим, жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з МС у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей не виявлено, підтримуючи тим самим думку інших науковців про визначальну роль саме епігенетичних процесів у програмуванні здоров'я дитини.

Климчук Ю.Ю. обґрунтовано комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми від матерів з МС, що ґрунтується на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження і включає: ідентифікацію новонароджених підвищеного ризику

щодо розвитку порушень та їх несприятливих наслідків і спостереження за станом дитини відразу після народження.

Набули подальшого розвитку знання щодо частки передчасно народжених дітей, які народжуються завеликими до гестаційного віку, та метаболічні фактори ризику, які найбільше впливають на цей процес.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційна робота Климчук Ю.Ю. має практичне значення, адже автором запропоновано в практику діяльності неонатальних відділень, родопомічних та перинатальних центрів алгоритм визначення новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень кардіометаболічної адаптації;; алгоритм спостереження за станом дитини одразу після народження та протягом усього неонатального періоду за визначеними показниками для обов'язкового моніторингу за ними; алгоритму генетичних досліджень з метою визначення поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у передчасно народжених немовлят.

Дисертаційна робота Климчук Ю.Ю. має практичну спрямованість, що полягає у запропонованому використанні міждисциплінарного комунікаційного чек-листа з метою передачі ключової інформації від акушера до неонатолога.

Практичне значення роботи підтверджується впровадженням результатів дослідження в клінічну практику лікувальних закладів Кременчука, Харкова, Вінниці, Дніпра, Чернівців, Тернополя та Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням та особисто виконаною науковою працею автора під керівництвом д. мед. н., професора Похилько Валерія Івановича на базі кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України. 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 MSExcelXP, проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, зокрема написані у співавторстві, в яких дисертанту належить ідея публікації, отримання та обробка результатів, підготовка публікації до друку.

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

Дисертаційну роботу Климчук Ю.Ю. виконано на високому методологічному рівні. Результати, які наведені у дисертації, було одержано при проведенні обстеження 125 пар мати-дитина: в основну групу – 68 матерів з МС та 68 їх немовлят, а в групу порівняння – 57 матерів без МС та 57 їх немовлят (гестаційний вік (ГВ) $35,61 \pm 3,07$ тижнів; маса при народженні $2633 \pm 723,2$ г). Ці показники є достатніми за кількістю для вирішення завдань, які було поставлено при плануванні наукового дослідження.

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 Климчук Юлії Юріївни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Публікації та обсяг роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 1 - у авторському праві на твір, 3 – у інформаційних листах, 2 - публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні, 1 тези доповіді.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 200 сторінках друкованого тексту, з яких 122 сторінки займає основний текст. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, висновків, практичних

рекомедацій, списку використаних джерел літератури, що містить 307 найменувань (42 сторінки), з яких 14 – кирилицею, 293 – латиницею та додатків. Роботу ілюстровано 53 таблицями і 8 рисунками.

Матеріали дисертації Климчук Ю.Ю. 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 Климчук Ю.Ю. 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 метаболічного синдрому та епідеміологічні дані щодо поширеності метаболічних факторів ризику 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 кардіометаболічних захворювань у дітей

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» наведено підходи щодо 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» (Протокол №115 від 18.03.2014 р.). Батьки усіх дітей дали згоду на проведення обстеження. Дослідження проводилося на базі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського. Термін виконання дослідження 2016-2020 рр.

Дизайн дослідження чітко сформований у шість етапів. Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний. Додатково представлено спеціальні методи дослідження, а саме методологію вивчення поліморфізму генів *LEPR* та *GR*. Детально представлено методи статистичного аналізу одержаних даних.

У **третьому розділі** дисертаційної роботи автор оцінює дані клінічного стану та антропометричних даних немовлят, які народилися від жінок з метаболічним синдромом (МС). Здобувач наголошує, що серед жінок з МС достовірно частіше, ніж серед жінок групи порівняння, констатовано ускладнення як вагітності, так і пологів, які можуть негативно вплинути на плід та адаптацію новонародженого в ранньому неонатальному періоді.

У жінок з МС достовірно частіше народжуються діти, які є завеликими до ГВ, зокрема в групі доношених дітей ця частка становила 75 %, а групі передчасно народжених від матерів з МС – 55,0 % проти 21,05 % в групі передчасно народжених від матерів без МС.

Здобувачем доведено, що народження дитини завеликої до ГВ достовірно асоціюється при множинному логістичному регресійному аналізі (після корекції на ГВ) з наявним у матері діабетом, ожирінням, одночасним поєднанням 3 компонентів (АГ + ожиріння + діабет) МС або 4 компонентів (АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія) МС, а також із прибавкою маси за

вагітність.

Також, дисертантом було показано, що у передчасно народжених немовлят від матерів з МС достовірно частіше, ніж у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів без МС виникають синдром дихальних розладів, застосування ШВЛ та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.

У **четвертому розділі** показано, що жінки з метаболічним синдромом народжують дітей завеликих до гестаційного віку. Досі залишаються нез'ясованими питання щодо впливу порушень ліпідного та вуглеводного обмінів у матерів на метаболічну адаптацію їх новонароджених дітей, насамперед на зміни ліпідного, вуглеводного профілів та неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань.

Дисертантом ретельно представлені результати власних досліджень біохімічних показників ліпідного та вуглеводного обміну в обстежених групах матерів та їх дітей, висвітлено особливості метаболічної адаптації немовлят від матерів із МС. Доведено відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей, які народилися від матерів без МС, зокрема:

- у ліпідному обміні – вище значення коефіцієнту атерогенності, значення якого достовірно асоціювалось з МС у матері на тлі майже однакових значень інших показників ліпідограми;
- у вуглеводному обміні – більша відсоткова кількість немовлят, у яких констатовано епізоди гіпоглікемії, виникнення якої асоціювалося з наявністю у матері дисліпідемії та діабету, доводячи тим самим важливу роль порушень ліпідного обміну матері на формування вуглеводного обміну дитини.
- у змінах неспецифічних біохімічних маркерів розвитку ССЗ – вищим рівнем активності АСТ, підвищення якої достовірно асоціювалася з МС у матері на тлі майже однакових значень АЛТ.
- у напруженні системи гліколізу – вищі рівні ЛДГ, активність якої

достовірно асоціювалася з МС у матері, що дає підстави вважати вплив МС матері на адаптаційні процеси при гіпоксії у її передчасно народженої дитини.

У **п'ятому розділі** дисертант глибоко аналізує особливості клініко-кардіологічної адаптації передчасно народжених немовлят, досліджує системну гемодинаміку, ЕКГ-синдроми та ідентифіковано найбільш значущі метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з порушеннями серцево-судинної адаптації новонароджених.

Результати дослідження довели вплив МС матері на адаптацію серцево-судинної системи (ССС) у передчасно народжених дітей. Зокрема у немовлят основної групи, відносно дітей групи порівняння, виявлено достовірно більшу відсоткову кількість немовлят з вищим за нормативне значення артеріальним тиском, підвищене значення якого достовірно асоціювалося як з МС у матері, так і з метаболічними чинниками дитини – з народженням дитини завеликої до ГВ, вмістом холестерину загального, рівнем АСТ та рівнем глюкози.

Дисертантом визначено, що зміни ЕКГ-синдромів у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, є схожими до змін у дорослих з МС. Одержані результати дають підстави вважати, що формування МС розпочинається ще внутрішньоутробно і без дії коригуючих чинників може продовжуватися й у дорослому житті. Автором підтверджено гіпотезу про порушення диференціації і розвитку серцево-судинної системи дитини навіть при передчасному народженні, внаслідок порушень обмінних процесів у вагітної на різних рівнях (молекулярному, клітинному, органному).

У **шостому розділі** представлено результати вивчення впливу поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я новонароджених дітей, які народилися від матерів з метаболічними порушеннями. Причому не було виявлено асоціацій поліморфізму генів *LEPR* та *GR* з ожирінням у матерів та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив

поліморфних варіантів на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді.

Здобувачем доведено, що ключовими патофізіологічними механізмами порушень метаболічної адаптації є макросомія, гіпоглікемія, тенденція до підвищеної атерогенності, порушення функціонального стану печінки, підвищення гліколізу; а серцево-судинної адаптації – підвищення АТ, порушення обмінних процесів, процесів реполяризації та провідності, що призводить до розвитку у новонароджених таких станів як гіпоглікемія, гіпоксичні стани, синдром дихальних розладів, АГ, кардіопатія.

У розділі представлена прогностична модель розвитку підвищення АТ у передчасно народженої дитини. Обґрунтовано та розроблено комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, що ґрунтується на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження і включає моніторинг за станом серцево-судинної системи (контроль ЧСС, АТ, ЕКГ на 3 та 7 добу життя) та окремими метаболічними показниками (визначення глюкози, АСТ, ЛДГ та ліпідограми) з метою своєчасного виявлення, корекції та лікування патологічних станів.

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. Частина матеріалів, представлених в таблицях, бажано було б подати у вигляді рисунків, графіків.

2. Бажано більш детально представити розділ «Особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом».

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

1. Згідно отриманих Вами результатів, у жінок з МС порівняно з жінками без МС достовірно частіше народжуються діти, які є завеликими до гестаційного віку. В чому саме полягає патогенетичне підґрунтя такої ситуації?

2. Хотілося б почути Вашу думку, чи достатньо для контролю показників метаболічного профілю: глюкози, АЛТ, АСТ, ЛДГ та ліпідограми в алгоритмі спостереження за станом дитини одразу після народження та протягом усього неонатального періоду новонароджених, які народилися від матерів із МС? Які приблизні терміни визначення цих показників, їх періодичність?

3. Як Ви вважаєте, як мають відрізнятись заходи інтенсивної терапії у новонароджених, що народжені від матерів із МС, у порівнянні з дітьми від матерів без МС?

Висновок.

У дисертаційній роботі Климчук Юлії Юріївни 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». Климчук Юлія Юріївна 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

Брахчук Т.В.