

## ВІДГУК

офіційного опонента – завідувачки кафедри педіатрії № 2  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук,  
професора Павлишин Галини Андріївни на дисертацію аспірантки  
кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного  
медичного університету МОЗ України Климчук Юлії Юріївни  
«Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених  
дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»,  
подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Полтавського  
державного медичного університету з правом прийняття до розгляду та  
проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в  
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**Актуальність теми.** У різних країнах світу рівень передчасних пологів коливається від 5 % до 18 %. В Україні цей показник коливається від 4,84 % до 5,68 %. Упродовж останніх років в Україні збільшилось виживання немовлят у перші 168 годин життя, особливо серед дітей з масою тіла 500-999 г, досягаючи 63,03 % виживання, серед дітей з масою тіла 1000-1499 г – до 91,27 %, з масою тіла 1500-1999 г – до 97,29 %, з масою тіла 2000-2499 г – до 99,31 % (Антипкін Ю.Г., Знаменська Т.К., 2020).

Термін гестації та маса тіла при народженні є важливими факторами, які передбачають ранні та віддалені наслідки, якість життя дитини. Маса при народженні є сигнальним маркером здоров'я плода, що відображає внутрішньо-утробний розвиток і тривалість вагітності. Низький термін гестації та мала маса при народженні тісно пов'язані з високою захворюваністю і смертністю впродовж періоду новонародженості (Яблонь О.С., 2020; Pravia C.I., 2020).

Однак, не лише мала маса щодо терміну гестації (LBW) заслуговує на увагу, але й велика маса тіла, як наслідок внутрішньоутробного надмірного харчування, оскільки пов'язана з кардіометаболічними факторами ризику. Однією з головних причин внутрішньоутробного надмірного харчування є ожиріння матері, гестаційний діабет. Спостереження Barker D.J., Osmond C. (2005) та численні епідеміологічні дослідження продемонстрували зв'язок між



низькою масою при народженні (LBW) та несприятливими кардіометаболічними факторами ризику. Метааналізи і систематичні огляди з великою кількістю досліджень підтвердили зворотний зв'язок низької маси тіла та систолічного артеріального тиску, ризику діабету 2 типу (Gamborg M. et al., 2007; Mu M. et al., 2012).

Починаючи з другої половини XX століття, концепція розвитку здоров'я та хвороб (DOHaD) звертає увагу на раннє походження кардіометаболічних факторів ризику, тісний зв'язок між раннім періодом життя та кардіометаболічними факторами ризику. На сьогодні численні дослідження стверджують, що внутрішньоутробний період може бути важливим фактором ризику розвитку кардіометаболічних порушень у майбутньому. Водночас, подальші дослідження постулюють на моделі постнатального додаткового впливу на серцево-судинні розлади як у дитячому, так і дорослому віці (Lurbe E., 2021).

Незважаючи на численні публікації, проведені дослідження, на сьогодні залишаються суперечливими питання про те, чи є недоношеність незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у подальшому, як материнські характеристики впливають на кардіометаболічну адаптацію немовляти в неонатальному та постнатальному періодах. Тому, дисертаційна робота Климчук Юлії Юріївни, присвячена оптимізації ранньої діагностики кардіоваскулярних та метаболічних порушень у передчасно народжених немовлят від матерів з ознаками метаболічного синдрому у неонатальному періоді, є актуальною та дуже своєчасною.

**Зв'язок теми дисертації з науковими програмами.** Дисертаційна робота Климчук Юлії Юріївни пов'язана з науково-дослідною роботою 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» (номер державної реєстрації 0120U102856, роки виконання 2020-2024 рр.).

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в**



**опублікованих працях.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Климчук Юлії Юріївни, науково обґрунтовані, грамотно та в достатньому об'ємі висвітлені.

**Наукова новизна** роботи полягає в отриманні нових діагностично-прогностичних маркерів, які вказують на ризик розвитку порушень серцево-судинної адаптації у передчасно народжених немовлят під комплексною дією метаболічних чинників, у вигляді макросомії, артеріальної гіпертензії, ознак кардіопатії, специфічних ЕКГ-синдромів, порушень ліпідного та вуглеводного обміну. Вперше доведено відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей без метаболічних факторів ризику.

Авторкою самостійно розроблено та апробовано комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми групи ризику щодо розвитку кардіометаболічних порушень, на підставі результатів детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження. При цьому, вперше обґрунтовано алгоритм генетичних досліджень з визначенням поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у передчасно народжених немовлят підвищеного ризику щодо кардіоваскулярних та метаболічних порушень у ранньому неонатальному періоді.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що індексується у Web of Science, 3 публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні, 1 авторське право на твір, 3 інформаційних листи. Авторкою отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Предиктори розвитку критичного стану у дітей із захворюваннями органів дихання при проведенні їм інтенсивної терапії» № 107640 від 30.06.2020 р. У наукових публікаціях висвітлено всі основні положення, що виносяться на захист.

**Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**



**Теоретичне значення** результатів дослідження визначається науковим обґрунтуванням нових підходів щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування кардіометаболічної дизадаптації у передчасно народжених немовлят в ранньому неонатальному періоді, шляхом оцінки метаболічних факторів ризику в антенатальному періоді, клінічних ознак кардіометаболічної дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, порушень ліпідного, вуглеводного обміну, біохімічних маркерів – АСТ, АЛТ, ЛДГ. Авторкою розроблено та апробовано алгоритм спостереження за новонародженим з групи ризику щодо метаболічних порушень у неонатальному періоді, з обґрунтуванням необхідності генетичного дослідження.

**Практична значимість** дисертаційного дослідження визначається впровадженням важливих діагностично-прогностичних критеріїв розвитку порушень кардіометаболічної адаптації в ранньому неонатальному періоді у передчасно народжених немовлят, від матерів з ознаками метаболічного синдрому, зокрема, надмірною масою тіла, ожирінням, надмірною прибавкою маси під час вагітності, діабетом, підвищеним артеріальним тиском, дисліпідемією. Авторкою розроблено та апробовано міждисциплінарний комунікаційний чек-лист щодо важливої інформації про метаболічні фактори ризику під час вагітності, що дасть можливість насторожити лікаря-неонатолога про можливі ускладнення в ранньому неонатальному періоді. За результатами дослідження запропоновано та впроваджено алгоритм спостереження за станом немовляти в неонатальному періоді з моніторингом частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, ЕГК-ознак та показників метаболічного профілю (рівень глюкози, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ліпидограми), що сприятиме ранній діагностиці кардіометаболічної дизадаптації у немовлят групи ризику. З метою активної імплементації персоналізованого лікування та ефективних реабілітаційних програм для такої категорії пацієнтів рекомендовано генетичну складову дослідження з визначенням поліморфізму генів *LEPR* та *GR*.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету



ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії, а також у практичну діяльність акушерських стаціонарів та дитячих лікарень: КНМП «Кременчуцький перинатальний центр II рівня», КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері і дитини», КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Достовірність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні та спостереженні за 125 парами мати–дитина: з яких основну групу склали 68 матерів з метаболічним синдромом та 68 їх немовлят, і для порівняння – 57 матерів без ознак метаболічного синдрому з їх немовлятами – 57 дітей. Основна група розділена на 2 підгрупи, з яких передчасно народжені діти з терміном гестації ( $34,25 \pm 1,70$ ) тижнів склали першу підгрупу, народжені в термін (гестаційний вік ( $38,25 \pm 1,32$ ) тижнів) – другу підгрупу.

Дисертаційна робота побудовано традиційно і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що включає 307 бібліографічних описів, з яких 14 – кирилицею, 293 – латиницею, та додатків. Дисертація ілюстрована 53 таблицями та 8 рисунками.

У розділі «Сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки материнських метаболічних факторів ризику зі станом здоров'я дітей», (огляд літератури) представлено сучасні дані щодо визначення метаболічного синдрому, ожиріння, як хронічного комплексного захворювання, яке безпосередньо призводить до розвитку метаболічного синдрому, та



проаналізовано епідеміологічні дані щодо поширеності метаболічних факторів ризику серед вагітних. Акцентовано увагу на вплив основних компонентів метаболічного синдрому – гіпертензії, ожиріння, діабету, дисліпідемії на розвиток кардіоваскулярних, ендокринних порушень у їх дітей в майбутньому.

Водночас, підкреслено роль материнських метаболічних факторів ризику у програмуванні розвитку плода, тобто вплив навколишнього середовища, харчових продуктів під час ембріогенезу, внутрішньоутробного розвитку та раннього неонатального періоду на епігенетичні альтерації, зміну певних генів. Авторкою продемонстровано роль материнських метаболічних факторів ризику на передчасні пологи та розвиток кардіометаболічних захворювань у дітей.

Розділ «**Матеріали та методи дослідження**» містить дизайн дослідження, що охоплює шість основних етапів. Перший етап дослідження полягав у вивченні сучасних поглядів на причинно-наслідкові зв'язки між наявністю метаболічного синдрому у матері та станом здоров'я передчасно народженої дитини; другий етап – це вибір напряму дослідження, його мети, формулювання завдань, обґрунтування методів, обсягу. Третій етап – це виділення клініко-антропометричних особливостей немовлят, народжених від матерів з проявами метаболічного синдрому; четвертий – з'ясування лабораторно-метаболічної адаптації у передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом. На п'ятому етапі дослідження вивчали кардіоваскулярну адаптацію немовлят від матерів з метаболічним синдромом. Шостий етап передбачав прогнозування розвитку метаболічних порушень у передчасно народжених немовлят, які народились від матерів з метаболічним синдромом, та удосконалення алгоритму спостереження за цією категорією пацієнтів.

Для статистичної обробки результатів використано сучасні статистичні пакети, методи параметричної та непараметричної статистики, розрахунки чутливості, специфічності, позитивного та негативного предикативного значення з побудовою ROC-кривої.



У розділі 3 **«Клініко-антропометричні дані та захворюваність немовлят, які народились від жінок з метаболічним синдромом»** представлено клінічну характеристику та медико-демографічні показники матерів, які включені у дослідження; 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, самовільних викиднів, багатоводдя, родорозрішення шляхом кесарського розтину. Авторкою представлено високий ризик ускладнень у новонароджених в ранньому неонатальному періоді, які народились від матерів з метаболічним синдромом, зокрема, макросомія, що асоціюється з діабетом у матері, або ожирінням, або поєднанням артеріальної гіпертензії, ожиріння, діабету та дисліпідемії. Частими ускладнення у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічними проявами, є дихальні розлади, потреба вентиляційної підтримки, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.

Розділ 4 **«Особливості метаболічної адаптації немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»** присвячено вивченню показників ліпідного, вуглеводного обміну, неспецифічних біохімічних маркерів у спостережуваних групах немовлят. Встановлено, що ліпідний профіль як у передчасно народжених, так і доношених немовлят, народжених від матерів з метаболічним синдромом, характеризується достовірно вищими показниками середнього значення коефіцієнту атерогенності, що потребує особливої уваги в подальшому через підвищений серцево-судинний ризик. Щодо вуглеводного обміну, у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, достовірно частіше констатували епізоди гіпоглікемії, порівняно з немовлятами, групи порівняння (народилися від матерів без проявів метаболічного синдрому). Аналіз неспецифічних біохімічних маркерів – лактатдегідрогеназа, аспартат-амінотрансфераза, аланін-амінотрансфераза у передчасно народжених немовлят основної групи показав достовірно вищі показники АСТ, ЛДГ, які асоціювалися з наявністю у матері дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, прееклампсії,



діабету, що свідчить про вплив метаболічного синдрому матері на порушення адаптаційних процесів дитини та ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому.

**Розділ 5 «Особливості адаптації серцево-судинної системи у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»** присвячено оптимізації методів ранньої діагностики клініко-кардіологічних порушень у новонароджених, від матерів з проявами метаболічного синдрому, шляхом оцінки системної гемодинаміки, ЕКГ-ознак. Встановлено, що у немовлят основної групи (народжених від матерів з метаболічним синдромом), спостерігається підвищення середнього артеріального тиску порівняно з немовлятами, народженими від матерів без ознак метаболічного синдрому, та порушеннями ліпідного обміну (збільшенням рівня загального холестерину, коефіцієнта атерогенності). При цьому підвищений артеріальний тиск у передчасно народжених немовлят асоціюється з артеріальною гіпертензією, прееклампсією, ожирінням, діабетом, дисліпідемією у матері. У передчасно народжених немовлят основної групи спостерігалися типові ЕКГ-ознаки у вигляді збільшеної тривалості інтервалу PQ, розширення комплексу QRS, подовження інтервалу QT, зниження вольтажу, що свідчить про порушення реполяризації, обмінних процесів у міокарді та зниження його функціонального резерву.

У розділі 6 **«Інтегрована модель прогнозування порушень кардіометаболічної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»** представлено аналіз клінічних і генетичних детермінант метаболічного синдрому як у матерів, так і їх немовлят, з'ясовано вплив поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я матерів з метаболічним синдромом та порушеннями у новонароджених. Результати дослідження підтвердили несприятливий вплив поліморфних варіантів на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Авторкою запропоновано інтегровану модель кардіометаболічної дизадаптації у немовлят, народжених від матерів з метаболічним синдромом, виокремлені



основні клінічні патологічні стани, які можуть виникнути у ранньому неонатальному періоді у цієї категорії пацієнтів. За результатами антенатального анамнезу (фактори ризику метаболічного синдрому у матері), клінічним моніторингом (надмірна маса щодо терміну гестації, артеріальна гіпертензія, ЕКГ-феномен), показниками ліпідного, вуглеводного профілю, ЛДГ, АСТ, АЛТ обґрунтовано та розроблено комплексний алгоритм спостереження за цією категорією пацієнтів з метою ранньої діагностики, корекції, лікування патологічних станів. Такий підхід дозволить запровадити індивідуалізовані профілактичні стратегії для тих, хто має високий ризик кардіометаболічної дизадаптації.

Висновки і практичні рекомендації відповідають результатам дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел оформлено згідно із встановленими вимогами.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Представлена робота 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. Зустрічаються описки, невдалі вирази, однак, це не вплинуло на якість наукової роботи.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли такі **запитання:**

1. Яка причина, на Вашу думку, розвитку клінічних патологічних станів – синдрому дихальних розладів, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у передчасно народжених дітей, від матерів з проявами метаболічного синдрому в ранньому неонатальному періоді?

2. З позицій проведених Вами досліджень, як можна пояснити підвищення артеріального тиску у немовлят основної групи і чи виявлені



відмінності в показниках артеріального тиску у дітей основної групи залежно від терміну гестації, маси тіла при народженні?

3. Чи спостерігали Ви динаміку ознак кардіопатії впродовж неонатального періоду (ЧСС, артеріальний тиск, ЕКГ-ознаки, лабораторні зміни), як можете пояснити механізм розвитку цих змін у дітей основної групи та яку корекцію та лікування практикували у цієї категорії пацієнтів?

4. Чи аналізували Ви віддалені результати у спостережуваних групах пацієнтів?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.** Результати дисертації дозволили педіатричній науці та неонатологічній практиці отримати нові дані стосовно впливу метаболічного синдрому у вагітних на кардіо-респіраторну та метаболічну адаптацію передчасно народжених немовлят, визначити ключові фактори ризику та патофізіологічні механізми цих порушень, підкреслюючи важливість поєднання анте та інтранатальних, постнатальних чинників у розвитку ранньої неонатальної дезадаптації.

Основні здобутки дисертації впроваджено у роботу низки лікувально-профілактичних закладів України, матеріали дисертації оприлюднені на наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи та впровадити найвагоміші розробки у свою діяльність.

Запропонований неонатальний алгоритм спостереження за станом немовляти одразу після народження, включаючи кардіоваскулярний моніторинг (ЧСС, АТ, ЕКГ), маркери метаболічної адаптації (рівень глюкози, АСТ, ЛДГ, показники ліпідограми), допоможе неонатологам, лікарям закладів охорони здоров'я оптимізувати діагностику та надання медичної допомоги передчасно народженим дітям, які народилися від матерів з метаболічним синдромом з метою покращення подальшого прогнозу цієї категорії пацієнтів.

**Академічна доброчесність.** Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертантки не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності.



## ВИСНОВОК

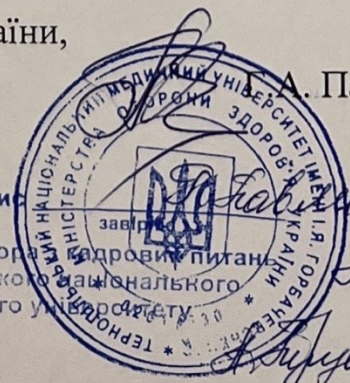
Дисертаційна робота Климчук Юлії Юріївни «Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Похилька Валерія Івановича, є закінченим науковим дослідженням, в результаті якого отримані нові науково обґрунтовані дані щодо оптимізації надання медичної допомоги передчасно народженим дітям, які народилися від матерів з метаболічним синдромом на підставі запропонованого алгоритму прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень упродовж неонатального періоду, зважаючи на особливості адаптації серцево-судинної системи, динаміки метаболічних маркерів, результатів електрокардіографічних досліджень.

Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40. За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, теоретичною і практичною цінністю одержаних результатів, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності дисертаційна робота відповідає вимогам, 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, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка, Климчук Юлія Юріївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач кафедри педіатрії № 2  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Особистий підпис

Заступник ректора  
Тернопільського національного  
медичного університету



А. Павлишин