

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора мед. наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, завідувачки кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на дисертаційну роботу Голоти Тетяни Вікторівни на тему «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя», подану до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно до рішення Вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол №5 від 17.04.24) та Наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» № 2633(1)68 від 19.04.24, на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

### Актуальність теми дисертації

Проблема ранньої діагностики спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) полягає в тому, що в перші місяці життя вони можуть не мати специфічної клінічної маніфестації, або маскуватися під різноманітні патологічні стани, як то «гіпоксично-ішемічні енцефалопатії, сепсис, серцева недостатність, кишкова непрохідність» та ін. Водночас, наукові дані свідчать, що серед померлих на першому році життя, при ретроспективному дослідженні, зміни з боку метаболізму, які мають вроджений характер, виявляють у майже кожної десятої дитини.

Тяжкі порушення обміну речовин, в основі яких лежить різко знижена або відсутня активність певних ферментів, проявляються несприятливими подіями неонатального періоду на тлі швидкого накопичення субстратів та зростання дефіциту продуктів біохімічних реакцій, перебіг яких уповільнений чи заблокований. Маніфестація захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту і метаболічного навантаження на певні біохімічні ланки обміну речовин, такі як мітохондріальне окиснення вуглеводів чи жирних кислот, детоксикація аміаку при розпаді протеїнів і дезамінуванні амінокислот, синтез сечовини, обмін пуринів, піримідинів, стероїдів та ін.

Вирішення цієї проблеми в світі лежить в площині проведення розширеного неонатального скринінгу, який є одним із перспективних напрямків перинатальної медицини.

В Україні упродовж тривалого часу шляхом неонатального скринінгу визначали лише 2 спадкові хвороби обміну речовин, тому справжня ситуація щодо захворюваності і смертності внаслідок цієї патології залишається невизначеною. Разом з тим, своєчасне виявлення метаболічних порушень та



призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень та віддалених наслідків.

З огляду на вищезазначене, тема дисертації є, без сумніву, актуальною.

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

Дисертаційна робота здобувача Голоти Т.В. є фрагментом теми науково-дослідної роботи «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (державний реєстраційний номер: 0120U100383; термін виконання: 01.2020-12.2022 рр.) Здобувач, як співвиконавець теми науково-дослідної роботи, виконував її окремі фрагменти.

**Ступінь обґрунтованості наукової новизни та практичної значимості результатів дослідження**

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

в результаті виконання дисертаційного дослідження вперше встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей. Як варіант норми визначений референтний інтервал діагностичних аналітів, що знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилів для кожного показника серед здорових дітей.

Вперше встановлено вірогідну відмінність показників референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених, що доводить доцільність розробки референтних інтервалів показників СХОР безпосередньо для української когорти передчасно народжених дітей. Дисертантом було підтверджено залежність рівня діагностичних аналітів СХОР від маси тіла при народженні.

На підставі аналізу типових помилок на преаналітичному етапі неонатального скринінгу здобувачем було удосконалено методику забору капілярної крові у новонароджених дітей на паперову тест-картку.

Вперше дисертантом розроблений і впроваджений у заклади охорони здоров'я України клініко-діагностичний алгоритм і CHECKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР.

Наукові дослідження були виконані здобувачем Голотою Т.В. в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» під керівництвом член-кор. НАМН України, доктора медичних наук, професора Знаменської Тетяни Костянтинівни.



Отже, в дисертаційній роботі поставлене наукове завдання оптимізувати діагностику спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів СХОР, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, та розробки алгоритму медико-діагностичного супроводу виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів дисертації, положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Достовірність результатів дослідження забезпечена достатньою кількістю клінічних спостережень та правильно обраним методичним підходом. В роботі проведено ретроспективний аналіз показників здоров'я новонароджених за 2016-2022 р. та вивчення основних питань щодо діагностики СХОР у світі та ситуації із проведенням РНС на СХОР в Україні; створено загальну базу даних для розрахунку межових рівнів концентрацій маркерних сполук СХОР для української когорти дітей та удосконалено методику забору капілярної крові в новонароджених при проведенні РНС.

Залучено до дослідження 399 дітей, що відповідали критеріям включення. Сформовані досліджувані групи: I групу склали 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народженні  $>2500$  г, у II групу ввійшли 60 передчасно народжених дітей. Залежно від маси тіла передчасно народжені діти розподілялась на 2 підгрупи. До ІА підгрупи увійшло 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), до ІБ групи – 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ,  $\leq 1499$  г).

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.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.**

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям неонатологічних досліджень спадкових хвороб обміну речовин.



За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Голоти Т.В. повністю відповідає сучасним вимогам, написана з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Тетяни Вікторівни Голота є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

### **Оцінка оформлення, стилю викладення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.**

Дисертація написана українською мовою, викладена на 184 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 105 сторінок займає основний текст. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, висновків, списку літератури і 7 додатків. Список використаних джерел літератури містить 150 найменувань. Роботу ілюстровано 15 таблицями і 8 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 роботи з науково-дослідними програмами.

У першому розділі аналізуються сучасні літературні дані про поширеність, стан діагностики, наближені та віддалені наслідки у дітей з СХОР. Проводиться огляд можливостей розширеного неонатального скринінгу новонародженим дітям в світі та в Україні. Автор робить обґрунтований висновок про актуальність і перспективність досліджень діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів СХОР, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, та розробки алгоритму медико-діагностичного супроводу. Розділ викладений на 30 сторінках.

У розділі 2 висвітлено загальні принципи організації дослідження та його дизайну, стандартні та спеціальні методи дослідження, принципи статистичної обробки матеріалів та дотримання принципів біоетики.

Обсяг проведених досліджень достатній і статистично обґрунтований для отримання вірогідних результатів дослідження. Детально 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 14 сторінках.



**Розділ 3** присвячений визначенню референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОП в когорті українських дітей і включає клінічну характеристику залучених у дослідження пацієнтів, аналізуються помилки при заборі крові для дослідження і, власне, встановлено референтні інтервали діагностичних аналітів СХОП для когорти українських дітей, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 перцентилів для кожного показника серед здорових дітей.

Під час проведення неонатального скринінгу кожен третій зразок був відбракований на преаналітичному етапі. Дотримання розроблених практичних рекомендацій щодо уникнення помилок при відборі плям крові є перевіреним шляхом зниження кількості хибних результатів лабораторних вимірювань та скорочення термінів діагностики СХОП на преаналітичному етапі.

Розділ викладений на 12 сторінках. За матеріалами розділу опубліковано 2 роботи.

**У розділі 4** проведено біохімічне зіставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОП для доношених і передчасно народжених дітей. Встановлено, що значення 39 показників серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ( $p < 0.001$ ).

Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей.

Розділ викладений на 11 сторінках. За матеріалами розділу опубліковано 1 роботу.

**Розділ 5** присвячений проведенню аналізу діагностичних маркерів СХОП передчасно народжених дітей. У групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення діагностичних аналітів відмічалось у 34% (26 показників), проти 26% діагностичних аналітів СХОП (20 показників) у групі дітей з ММТ.

В результаті проведеного аналізу автор стверджує, що найбільша частота відхилень діагностичних аналітів від референтних інтервалів, які відповідають за можливу реалізацію порушень окиснення жирних кислот, органічних ацидурій, аміноацидопатій, АГС, відмічалась у групі дітей з малою масою тіла при народженні.

Розділ викладений на 14 сторінках. За матеріалами розділу опубліковано 2 роботи.

**У розділі 6** проведено систематизацію даних для диференційної діагностики СХОП шляхом створення та впровадження медичної форми CHECKLIST, що представляє собою перелік послідовної інформації, необхідної для уточнюючої діагностики СХОП. Використання форми CHECKLIST дозволило скоротити терміни діагностичного пошуку з 3 міс до 1 міс та оптимізувати дії лікуючого лікаря у випадку наявності життєвозагрожуючих



симптомів СХОП у дитини. Розроблений клініко-діагностичний маршрут пацієнта з покроковими діями та скоординованій співпраці між лікарем та фахівцями міждисциплінарної команди сприяв ранній діагностиці СХОП та своєчасному початку специфічного лікування.

Розділ викладений на 8 сторінках. За матеріалами розділу опубліковано 1 роботу.

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

**Практичні рекомендації** надають конкретний матеріал для впровадження в практику.

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 19 актів впровадження результатів дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

#### **Оприлюднення результатів дисертаційної роботи**

Наукові результати дисертації висвітлені у 9 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 7 статей у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; всі статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, авторське право на твір – 2, колективна монографія – 1.

Також результати дисертації були апробовані на 16 наукових фахових конференціях.

Науковий рівень публікацій здобувача є високим та їх зміст повністю відповідає тематиці дисертаційного дослідження. У наукових публікаціях дотримано принципів академічної доброчесності та окреслено особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих із співавторами та зарахованих за темою дисертації. Таким чином, наукові результати, описані в дисертаційній роботі, повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

#### **Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи**

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 мою думку, цікавим було би порівняння отриманих результатів референтних інтервалів діагностичних аналітів для когорти українських дітей, із аналогічними зарубіжними.
2. Практичні рекомендації є надзвичайно цінними, тому варто їх оформити у вигляді інформаційного листа чи методичних рекомендацій.

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.


### **Висновок про дисертаційну роботу**

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії **Голоти Тетяни Вікторівни на тему «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя»**, виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для неонатології та педіатрії. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п. 6–9 «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 № 44 від 12 січня 2022 р.

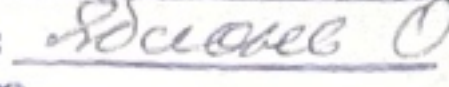
Здобувач **Тетяна Вікторівна Голота** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

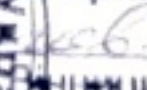
### **Офіційний опонент:**

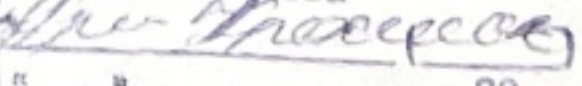
завідувачка кафедри педіатрії №1  
Вінницького національного медичного  
ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

  
Ольга ЯБЛОНЬ



Підпис   
завіряю

 відділу кадрів  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М. І. Пирогова

  
" " 20\_\_ р.