

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Павлишин Галини Андріївни на дисертаційну роботу здобувача Голоти Тетяни Вікторівни «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя », яка подана у разову спеціалізовану вчену раду 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 квітня 2024 року) та Наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» № 2.6 33 (1) 68 від 19.04.2024 року, на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми

Спадкові хвороби обміну речовин є широкою та гетерогенною групою моногенних захворювань. Це патологія, при якій первинно порушуються біохімічні процеси в організмі з ознаками специфічних біохімічних, патофізіологічних, клінічних особливостей, незалежно від того, чи є ці відхилення на даний момент в лабораторних тестах (С. Teixeira et al., 2023). З появою нових інструментів діагностики (секвенування ДНК, метаболоміка) кількість нововиявлених вроджених порушень обміну речовин зростає. На сьогодні вже відомо понад 1872 спадкових захворювань обміну речовин [IEMbase–Inborn Errors of Metabolism Knowledgebase, 2022].

Більшість вроджених порушень обміну речовин індивідуально є рідкісними (<1:2000), і, навіть, екстра рідкісними (<1:50000), однак, їх сукупна захворюваність вважається високою. За результатами нещодавно опублікованого дослідження, поширеність вроджених аномалій обміну речовин у світі складає 50,9 на 100 000 живонароджених (D. Waters et al., 2018).

Відповідно до міжнародної класифікації спадкових порушень обміну речовин, виокремлюють три патофізіологічні групи, які допомагають у діагностиці та терапевтичній орієнтації пацієнтів. Перша група захворювань

пов'язана з дефіцитом відповідних ферментів, супроводжується вираженою інтоксикацією. Після народження може бути різний інтервал без симптомів, клінічні прояви залежать від їжі, її складу, супутніх станів, пов'язаних з катаболізмом. До цієї групи належать дефекти катаболізму амінокислот (хвороба кленового сиропу, тирозинемія, метилмалонова ацидемія), порушення циклу сечовини та непереносимість цукрів (галактоземія, фруктоземія). Друга група – енергетичні дефекти, включає порушення утворення та використання енергії з первинним ураженням печінки, м'язів, мозку через мітохондріальні, цитоплазматичні чи дефекти мембранних транспортерів. Третя група захворювань – розлади накопичення, спричинена складними процесами накопичення, дефіцитом, порушенням транспортування клітин. До них належать лізосомні захворювання, вроджені порушення глікозилування.

Перші клінічні прояви спадкових захворювань обміну речовин до 50 % виникають у неонатальному періоді, часто з неспецифічних симптомів, що ускладнює їх розпізнавання, і проявляються вони гостро із загрозливими для життя станами, які вимагають негайного втручання (J. M. Saudubray, À. Garcia-Cazorla, 2019). Такі порушення – вроджені аномалії обміну речовин варто запідозрити в усіх ситуаціях, що вказують на клініку сепсису, перинатальної асфіксії з прогресуючим перебігом. Діагностична оцінка включає детальний анамнез, включаючи сімейний (інформація щодо неонатальної смерті, захворювань, що виникли в ранньому віці, кровна спорідненість), лабораторні ознаки (гіпоглікемія, лактоацидоз, метаболічний ацидоз, кетоз, гіперамоніємія).

Рання діагностика, своєчасне виявлення метаболічних порушень та призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень і віддалених наслідків. Навіть у країнах із «розширеним» метаболічним скринінгом новонароджених вроджені аномалії обміну речовин залишаються однією з найчастіших причин інтелектуальної недостатності, при цьому, яка піддається лікуванню (U. Balakrishnan, 2021).

Тому програма метаболічного скринінгу новонароджених з розширенням переліку спадкових порушень обміну речовин, із наступним моніторингом та

медичним супроводом таких пацієнтів є особливо актуальною для новонароджених, дітей раннього віку, оскільки може своєчасно виявити розлад, який можна коригувати й лікувати.

Однак, на сьогодні дослідження такого напрямку в неонатологічній, педіатричній практиці є поодинокими, а питання епідеміології, поширеності вроджених помилок обміну речовин в Україні, чітко визначеного маршруту такої категорії пацієнтів залишаються відкритими, не до кінця з'ясованими в Україні. Тому, обрана тематика наукового дослідження є актуальною, важливою, особливо щодо оптимізації ранньої діагностики, адекватного своєчасного лікування та ефективних реабілітаційних заходів, оскільки це може дозволити значно змінити віддалений прогноз у таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України» «Оптимізація діагностики СХОР у новонароджених і дітей першого року життя» – «Розробити систему медико-соціального супроводу новонароджених з метаболічними захворюваннями на тлі перинатальної патології» (номер державної реєстрації: 0120U100383). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

Оцінка структури і змісту дисертації

Дисертація оформлена згідно з Вимогам до оформлення дисертацій, затвердженими наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.). Структура дисертації відповідає актуальним вимогам. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 150 найменувань, і 7 додатків. Робота проілюстрована 15 таблицями і 8 рисунками.

Розділ 1 «Проблеми та перспективи проведення розширеного неонатального скринінгу (РНС) новонародженим дітям на спадкові хвороби обміну речовин (аналітичний огляд літератури)» складається з двох підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою,

розкривають сучасні дані стосовно проблеми діагностики спадкових хвороб обміну речовин у світі. Автор наукової роботи детально проаналізувала епідеміологію проведення розширеного неонатального скринінгу новонародженим дітям як в Україні, так і за її межами. У розділі представлено сучасні методи проведення розширеного неонатального скринінгу та його перспективи у новонароджених; наведено клінічні особливості перебігу спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та немовлят як у період компенсації, так і декомпенсації. Особливу увагу автор приділив особливостям розширеного неонатального скринінгу у передчасно народжених дітей.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається з чотирьох підрозділів. Розділ написано із дотриманням всіх норм. Дисертантом детально представлено програму наукового дослідження та його дизайн, чітко окреслено клінічні та лабораторні методи дослідження з акцентуванням уваги на дотриманні обов'язкових умов, правил забору матеріалу – крові. Автором чітко виокремлені критерії включення та виключення. Методом ТМС (тандемна мас-спектрометрія) було обстежено 399 новонароджених, з терміном гестації 26-42 тижні, зокрема, 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народженні >2500 г, та 60 передчасно народжених дітей – 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), і 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, ≤1499 г). Автором розроблено алгоритм медичного супроводу у випадку позитивних результатів скринінгу та медичну форму CHECKLIST відповідного напрямлення на уточнюючу лабораторну діагностику СХОП у новонароджених та дітей раннього віку для закладів охорони здоров'я.

Дослідження схвалено біоетичною комісією та виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, із збереженням морально-етичних норм та прав людини.

Детально окреслено статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених завдань.

У розділі 3 «Визначення референтних інтервалів діагностичних аналітів СХОР для когорти українських дітей» представлено загальну клінічну характеристику обстежених груп дітей, зазначено типові помилки при відборі плям крові, їх вплив на результати раннього неонатального скринінгу та відповідні рекомендації щодо їх уникнення з метою зниження кількості хибних результатів лабораторних вимірювань та скорочення термінів діагностики СХОР на преаналітичному етапі. Автором встановлено референтні інтервали діагностичних аналітів спадкових хвороб обміну речовин для когорти українських дітей за результатами аналізу 77 діагностичних показників 31 спадкового порушення обміну речовин.

Розділ 4 «Біохімічне зіставлення отриманих результатів аналітів СХОР в обстежених групах дітей» складається із двох підрозділів, де представлено результати біохімічного співставлення граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для доношених і передчасно народжених дітей та показано вплив маси тіла дитини при народженні на значення діагностичних аналітів СХОР. Автором показано, що в обстежених групах дітей найчастіше діагностована відмінність аналітів (C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, C5/C3), які потенційно відповідають за порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії. При цьому, співставлення цих показників у групах порівняння показало достовірно нижчі рівні медіани цих аналітів у здорових доношених немовлят.

Розділ 5 «Аналіз діагностичних маркерів СХОР в передчасно народжених дітей» присвячено ідентифікації лабораторних аналітів спадкових хвороб обміну речовин у дітей з малою та дуже малою масою тіла при народженні. Встановлено, що маса тіла дитини при народженні впливає на результати раннього неонатального скринінгу у передчасно народжених дітей, оскільки у групі немовлят з дуже малою масою тіла діагностовано 34 % відхилень діагностичних аналітів, тоді як серед немовлят з малою масою тіла виявлено 26 % діагностичних аналітів спадкових хвороб обміну речовин. Автором показано, що у групі дітей з малою масою тіла при народженні найчастіше виявляють

відхилення діагностичних аналітів від референтних інтервалів, що відповідають за реалізацію порушень окиснення жирних кислот, органічних ацидурий, аміноацидопатій, адреногенітального синдрому.

У розділі 6 «Систематизація отриманих даних для організації медичного супроводу дітей» підкреслено важливість клініко-діагностичного супроводу новонародженого, як доношеного, так і передчасно народженого, для ранньої діагностики, диференційованого підходу та менеджменту спадкової патології обміну речовин. Це особливо є важливим при позитивних результатах раннього неонатального скринінгу. З цією метою автором розроблено, впроваджено в лікувальні заклади та апробовано медичну форму CHECKLIST – перелік необхідної інформації для ранньої діагностики спадкового порушення обміну речовин. Активне впровадження CHECKLISTа дозволить скоротити терміни діагностичного пошуку до 1 місяця та оптимізувати ранню діагностику життєво-небезпечної патології у дітей.

Висновки і практичні рекомендації сформульовано грамотно, лаконічно, вони є обґрунтованими та відповідають результатам дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел складено згідно з існуючими вимогами, із чітким дотриманням діючих правил щодо бібліографічних посилань.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 7 статей у вітчизняних наукових фахових виданнях, 2 статті в іноземних журналах, які внесено до наукометричної бази Scopus), 2 авторських права на твір, 1 колективна монографія.

Основні наукові результати презентовано та апробовано дисертантом на: IX Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої анестезіології та інтенсивної терапії» (Київ, 2020); Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю II Полтавські перина-

тальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, 2020); Науково-практичній конференції «Сучасні підходи до медичної допомоги новонародженим груп високого ризику» (Київ, 2021); XV Конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2021); I Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії: клінічні і правові аспекти» (Львів, 2021); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічні протоколи та персоналізована медицина» (Вінниця, 2021); Науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021); Триденному семінар-тренінгу «Практичне впровадження сучасних рекомендацій медичного супроводу новонароджених» ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Асоціація неонатологів України, Дитячий Фонд ООН (ЮНІСЕФ) (Краматорськ, 2021); Науково-практичній конференції «Організація медичної допомоги новонародженим в Україні в умовах сучасних викликів» (Київ, 2021); 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (Barcelona, 2022); 12th UENPS Congress 2022 Everyday Practical Challenges in Neonatology (Krakow, 2022); науково-практичній конференції «ІРІР-2023» присвяченій пам'яті В. Г. Майданника (Київ, 2023); Конференції УАДІ «Медико-соціальна реабілітація дітей з обмеженням життєдіяльності» (Київ, 2023), конференції молодих вчених ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» присвяченій 30-річчю НАМН України (Київ, 2023). V Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології

в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (Полтава, 2023); XIII засіданні Української спілки ембріологів «Ембріологія – сучасний стан та пріоритетні напрямки розвитку» (Київ, 2023).

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна одержаних результатів полягає в отриманні нових референтних значень діагностичних показників спадкових порушень обміну речовин для української популяції. Автором вперше встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів 31 захворювання для кожного показника серед здорових дітей. Вперше в Україні встановлено достовірну відмінність референтних значень показників вроджених аномалій обміну речовин для доношених та передчасно народжених дітей, а також доведено їх залежність від маси тіла при народженні, що підкреслює потребу даних показників саме для оцінки передчасно народжених дітей.

З метою об'єктивізації моніторингу стану новонароджених із підозрою на СХОР, їх медичного супроводу та індивідуалізованого підходу щодо корекції виявлених порушень автором розроблено й впроваджено медичну форму CHECKLIST та клініко-діагностичний алгоритм для даної категорії пацієнтів у заклади охорони здоров'я України.

Практичне значення отриманих результатів.

Встановлення референтних інтервалів 77 діагностичних аналітів для 31 спадкового захворювання обміну речовин для когорти українських дітей дає можливість виокремити особливості української популяції щодо епідеміології вроджених аномалій обміну речовин, сприяє їх ранній діагностиці, об'єктивізації моніторингу та індивідуалізації підходів щодо лікування, реабілітації цієї категорії пацієнтів.

Розроблено, апробовано та впроваджено медичну форму CHECKLIST і клініко-діагностичний алгоритм пацієнта, який регламентує логістику та переміщення дитини із підозрою на вроджену помилку обміну речовин, у практичну роботу перинатальних центрів, родопомічних закладів, багатопрофільних

дитячих лікарень України. Автором удосконалено методику забору капілярної крові на тест-картки під час проведення розширеного неонатального скринінгу з метою уникнення помилок та верифікації показників.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Ознайомившись із текстом дисертації, можна стверджувати, що підхід дисертанта до обраної теми та поставлених завдань пошуку відзначається ґрунтовністю дослідження. Дисертаційна робота виконана на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні.

Автор методично правильно підійшла до вирішення поставлених завдань з використанням сучасних інформативних методів дослідження, з наступною математико-статистичною обробкою одержаних даних із застосуванням пакету прикладних статистичних програм, що забезпечило достовірність отриманих автором результатів.

Наукові положення, висновки, рекомендації базуються на результатах, що були отримані у процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають об'єктивний характер і цілком логічні, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, витікають із власних результатів, що свідчить про їх достовірність та репрезентативність. Таблиці та рисунки підтверджують достовірність отриманих результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

При аналізі дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Зауваження до дисертаційної роботи та запитання до автора

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі. Суттєвих зауважень до роботи немає. Зустрічаються описки.

В межах наукової дискусії хочеться отримати відповіді на такі запитання:

1) Як можна пояснити достовірну відмінність показників граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів спадкових порушень обміну речовин у доношених та передчасно народжених і чому медіана цих показників була саме меншою у здорових доношених немовлят порівняно з передчасно народженими?

2) Чим, на Вашу думку, зумовлений високий відсоток відхилень від нормативних значень у групі дітей з дуже малою масою тіла при народженні (до 34 %) та у немовлят з малою масою тіла при народженні (до 26 %)?

3) Чи відрізняються отримані референтні інтервали діагностичних аналітів СХОР в українських дітей від значень дітей європейських чи американських популяцій?

Висновок

Дисертаційна робота Голоти Тетяни Вікторівни «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має значну наукову новизну, теоретичне і практичне значення. Автор досягла мети дослідження, виконала всі завдання дослідження та зробила відповідні висновки.

У своїй роботі здобувач Голота Тетяна Вікторівна запропонувала новий підхід до вирішення актуального завдання сучасної педіатрії щодо оптимізації методів діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів спадкових хвороб обміну речовин, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, розробки алгоритму медико-діагностичного супроводу, що має суттєве значення як для педіатричної науки, так і для практики сучасної охорони здоров'я.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертація Голоти Тетяни Вікторівни «Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам «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 (зі змінами).

Здобувач Голота Тетяна Вікторівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії № 2

Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Г. А. Павлишин



Особистий підпис _____

завірю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету