

РЕЦЕНЗІЯ

д.мед.н., професора Фролової Тетяни Володимирівни, завідувачки кафедри пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу Хапченкової Дар'ї Сергіївни на тему: «Рання діагностика та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей після оперативної корекції коарктації аорти» на здобуття наукового ступеню доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Актуальність теми дисертації

Незважаючи на важливі досягнення в розумінні патофізіологічних механізмів захворювань серцево-судинної системи та наявності ефективних стратегій лікування, за соціально-медичним значенням ця патологія залишається однією з актуальніших проблем сучасної педіатрії. Коарктація аорти є однією з найбільш поширених вроджених вад серця у дітей, яка посідає третє місце серед найбільш розповсюджених у ранньому віці та друге місце – серед критичних.

Значні успіхи кардіохірургії дитячого віку, які ми спостерігаємо в останні роки призвели до зростання чисельності дітей, які отримали хірургічну корекцію з приводу тієї чи іншої вади серцево-судинної системи і потребують подальшого спостереження та надання кваліфікованої допомоги.

Доведено, що рання діагностика коарктації аорти та її своєчасна оперативна корекція можуть запобігати або мінімізувати негативні прояви артеріальної гіпертензії, які у деяких пацієнтів зберігаються після оперативного лікування, і з часом можуть загрожувати формуванням аневризм судин головного мозку і аорти, розвитком інсульту і прогресуючою серцевою недостатністю. Тобто важливість моніторингу показників артеріального тиску у дітей після хірургічної корекції коарктації аорти не викликає сумніву. Саме тому обов'язкове використання добового моніторування артеріального тиску з фізичним навантаженням у всіх дітей після оперативного втручання є вкрай важливим навіть за відсутності скарг у пацієнтів. Проте ще й досі, незважаючи на доступність і ефективність, цей метод не використовується у якості

обов'язкового в післяопераційному періоді з метою ранньої діагностики артеріальної гіпертензії.

На теперішній час, нажаль, все ще відсутній єдиний підхід як до діагностики та лікування, так і до профілактики артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти на різних етапах спостереження.

Одним з напрямків пошуку нових прогностичних та профілактичних заходів запобігання серцево-судинної патології є зв'язок формування вад розвитку серця із станом сполучної тканини, структурні і функціональні зміни якої призводять до формування мезо-, екто-, та ендодермальних аномалій на етапі ембріогенезу.

Актуальним залишається питання особливостей будови стінки аорти у пацієнтів з коарктацією аорти. Структурно-функціональні зміни в різних відділах аорти у вигляді коагуляційного некрозу, лізису еластичних і колагенових волокон, наявність новоутворених тонкостінних судин капілярного типу при коарктації аорти у дітей раннього віку вказують на системний характер ураження та можуть бути проявами дисплазії сполучної тканини та причинами післяопераційних ускладнень. Саме тому вкрай важливо мати розуміння про будову стінки аорти у даної категорії пацієнтів.

Відомо, що недостатня продукція оксиду азоту внаслідок ендотеліальної дисфункції є фактором, що сприяє підтримці підвищеного артеріального тиску в патогенезі деяких форм артеріальної гіпертензії у дітей та у хворих дорослого віку. Проте, ще й досі відсутні дані щодо рівню оксиду азоту у дітей з коарктацією аорти у післяопераційному періоді.

Не викликає сумніву, що після хірургічного лікування пацієнт потребує ретельного регулярного спостереження, проведення профілактичних та реабілітаційних заходів щодо розвитку важких кардіологічних порушень у віддаленому післяопераційному періоді та забезпечення належної якості його життя.

Саме вирішенню цього питання й присвячена тема дисертаційного дослідження Дар'ї Сергіївни Халченкової.

Таким чином, обрана тема дослідження присвячена актуальному питанню сучасної педіатрії та дитячої кардіології, а саме підвищенню рівня ранньої діагностики та прогнозуванню артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти у післяопераційному періоді.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Хапченкової Дар'ї Сергіївни виконана на достатньо високому науковому рівні у межах наукового напрямку дослідження кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету «Стратифікація факторів розвитку кардіоваскулярного ризику в дитячій популяції Харківського регіону» (№ держреєстрації 0118U000925). За темою дисертаційного дослідження здобувачка провела глибокий аналіз вітчизняних і міжнародних літературних джерел, визначила його мету і завдання, які сприяють її досягненню; розробила чіткий дизайн дослідження та його методологію, провела достатню кількість клінічних спостережень (172), яка забезпечила достовірність статистичної обробки; забезпечила організацію та проведення лабораторно-інструментального обстеження дітей з коарктацією аорти; виконала статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз; сформулювала основні наукові положення, що винесені до захисту, обґрунтувала та сформувала висновки та практичні рекомендації.

Результати, що були отримані в ході дослідження порівняні із вже існуючими даними з питання, що вивчалися і висвітлені у наукових журналах, що відповідають 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. Усього здобувачка має 20 наукових праць і 1 державний патент України на корисну модель.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних
результатів виконаних здобувачем досліджень, повнота викладу в
опублікованих працях**

Наукова новизна представлених здобувачкою результатів полягає у тому, що на підставі глибокого аналізу даних катамнезу пацієнтів з коарктацією аорти в до- і післяопераційному періодах створено індивідуальну карту спостереження за хворим дитячого віку з коарктацією аорти.

Доведена значущість в доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії цілого ряду показників добового моніторування артеріального тиску. Це неадекватне підвищення артеріального тиску при фізичній та психо-емоційній напрузі та у ранні ранкові часи до пробудження дитини; порушення циркадного ритму артеріального тиску з недостатнім зниженням систолічного і діастолічного тиску або надмірним зниженням діастолічного тиску; підвищення варіабельності діастолічного тиску у денний час.

Визначено рівень метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дітей з коарктацією аорти у післяопераційному періоді. Встановлено залежність рівню оксиду азоту в сироватці крові від часу післяопераційного періоду та від тривалості артеріальної гіпертензії. Визначені відмінності рівня оксиду азоту від типу артеріальної гіпертензії.

Здобувачка встановила гістологічні особливості будови стінки аорти у ділянці звуження і запропонувала використовувати їх у якості маркерів прогнозування розвитку можливих ускладнень в післяопераційному періоді захворювання.

Визначені фактори зниження якості життя дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді, а саме наявність артеріальної гіпертензії, обмеження фізичної активності, необхідність постійного контролю за станом здоров'я пацієнта, зниження комунікативності та психологічні труднощі у спілкуванні та навчанні.

Визначено сукупність клініко-інструментальних і лабораторних ознак, що відіграють провідну роль у прогнозуванні виникнення та перебігу артеріальної

гіпертензії у дітей: патологічний перебіг вагітності, супутня серцево-судинна та соматична патологія, вихідний рівень систолічного і діастолічного тиску, рівень кінцевого продукту оксиду азоту в сироватці крові та особливості будови стінки аорти.

Здобувачка запропонувала оригінальну методику обстеження пацієнтів з коарктацією аорти з метою визначення сумарного індивідуального ризику виникнення, а також стабілізації артеріальної гіпертензії в післяопераційному періоді.

В опублікованих працях викладено у повному обсязі всі результати, що були отримані під час дослідження. Опубліковано 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України та 2 – у виданнях, індексованих у наукометричних базах Scopus та Web of Science. Отримано 1 державний патент України на корисну модель. Слід зазначити, що здобувачка має 1 статтю за отриманими результатами дослідження, яка опублікована у моноавторстві. Отримані результати здобувачка також оприлюднила на 13 наукових форумах різних рівнів у вигляді доповідей і публікації тез, в тому числі поза межами України.

Таким чином, можливо дійти висновку, що зміст публікацій повністю відображає отримані результати дослідження та досягнення його мети.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати, наукові положення, висновки і рекомендації, що були сформульовані здобувачкою в ході виконання наукового дослідження ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічних спостережень (172 дитини у віці від 12 до 17 років), а їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини.

Здобувачка чітко визначила критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження, що безумовно сприяло достовірності отриманих результатів. Для

досягнення мети та реалізації поставлених завдань здобувачкою використано комплекс сучасних високоінформативних методів обстеження.

Тому варто зазначити, що отримані результати, наукові положення, висновки та результати, що сформовані у дисертації мають достатній рівень достовірності та є науково обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналіз виконання, поставленого наукового завдання встановив, що здобувачкою належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження і спостереження за достатньою кількістю пацієнтів, проаналізовано отримані результати на підставі даних сучасних методів статистичної обробки та сформовано висновки. Згідно зазначених завдань дослідження здобувачка провела збір скарг, аналіз анамнезу захворювання та життя хворих, ретроспективний аналіз медичної документації, холтерівське моніторування ЕКГ і добове моніторування артеріального тиску, ультразвукове дослідження серця і триплексне сканування судин голови та шиї, аналіз рівню нітриту в сироватці крові, як кінцевого продукту оксиду азоту, проведена оцінка якості життя за допомогою сучасного опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module) та ін. Дані заходи були проведені на високому науковому рівні, що свідчить про вільне володіння здобувачкою методологією наукової діяльності. Результати, які були отримані були в повному обсязі опубліковані у провідних виданнях після рецензії фахівцями цих видань.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Наукова робота має суттєве теоретичне значення, адже доповнює існуючі дані про особливості клініко-інструментальних і лабораторних ознак, що відіграють провідну роль у прогнозуванні виникнення та перебігу артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти.

Результати дослідження мають вагоме практичне значення для сучасної педіатрії і дитячої кардіології. А саме, здобувачка довела практичну значущість тривалої реєстрації артеріального тиску у доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії у дітей після оперативної корекції коарктації аорти, виявлення індивідуальних особливостей циркадного профілю артеріального тиску, визначення показників рівня оксиду азоту, що є важливим для планування профілактичних і лікувально-реабілітаційних заходів на різних етапах спостереження. Обґрунтовано важливість оцінки індивідуального ризику виникнення та стабілізації артеріальної гіпертензії у дітей в післяопераційному періоді. Запропонована оригінальна методика обстеження, що дозволяє оцінити ризик стабілізації артеріальної гіпертензії у дітей, визначити об'єм лікувально-реабілітаційних заходів та провести оцінку їх ефективності в майбутньому.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота викладена на 230 сторінках друкованого тексту, побудована за традиційно структурою, яка відповідає вимогам стандартів для оформлення результатів наукових досліджень і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури містить 250 джерел, з яких 84 – кирилицею та 166 – латиницею. Робота проілюстрована 19 рисунками та 32 таблицями. Перелік умовних скорочень містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті роботи, що суттєво спрощує її сприйняття.

У «Вступі» наведені дані, які висвітлюють актуальність питання, яке вирішується здобувачем, надано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; сформульовані мета роботи, завдання дослідження, які здобувач вирішував для досягнення мети. Визначені об'єкт і предмет дослідження, перераховані методи дослідження; наукова новизна та практичне значення роботи.

У першому розділі, який присвячено огляду літературних джерел з обраної теми дослідження представлено глибокий аналіз сучасних уявлень про клініко-патогенетичні та діагностичні особливості перебігу коарктації аорти і синдрому артеріальної гіпертензії у пацієнтів дитячого віку. Наведені основні етіологічні чинники та патофізіологічні механізми формування артеріальної гіпертензії у до- та післяопераційному періодах, наведені відомі маркери діагностики та прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії, роль інструментальних методів у діагностиці коарктації аорти та артеріальної гіпертензії.

Здобувачка надає обґрунтування актуальності обраної теми та необхідність проведення наукового дослідження в цьому напрямку.

У другому розділі, який присвячено матеріалам і методам дослідження, що були використанні у ході виконання роботи, наведено принципи формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обрані методики клініко-анамнестичного, біохімічного, інструментального дослідження і статистичного аналізу. Детально надається опис методології оцінки ступеню тяжкості стану пацієнтів, методів лабораторних та інструментальних досліджень: оцінка біохімічних показників, характеристика добового профілю артеріального тиску, показників морфо-функціонального стану серцево-судинної системи.

Надані методи статистичного опрацювання даних, які були отримані в ході виконання роботи. Суттєвих зауважень до розділу не має.

У третьому розділі дисертаційної роботи надаються результати власних спостережень. Висвітлена клінічна характеристика пацієнтів з коарктацією аорти з глибоким аналізом даних анамнезу життя і хвороби: перебіг вагітності та пологів у матерів, клінічні особливості перебігу коарктації аорти в різних вікових групах хворих, дані інструментальних показників. На підставі проведеного аналізу здобувачка дійшла висновку щодо високого ризику розвитку поєднання коарктації аорти з іншими вадами серця, проявами дисплазії сполучної тканини та ін.

Надана характеристика показників стандартної електрокардіограми та показників доплерівського ехокардіографічного обстеження у дітей з коарктацією аорти та оцінка циркадного профілю артеріального тиску у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді. На підставі аналізу отриманих даних доведена значущість в доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії ряду показників добового моніторування артеріального тиску, а саме неадекватне підвищення артеріального тиску під час фізичної і психічної діяльності, у ранні ранкові часи до пробудження; порушення циркадного ритму артеріального тиску з недостатнім зниженням систолічного і діастолічного або надмірним зниженням діастолічного тиску; підвищення варіабельності діастолічного артеріального тиску у денний час.

На підставі аналізу вмісту кінцевих продуктів оксиду азоту як маркера вазодилатаційної функції ендотелію у дітей з артеріальною гіпертензією після хірургічної корекції коарктації аорти встановлена залежність рівню оксиду азоту в сироватці крові від тривалості післяопераційного періоду та часу констатації артеріальної гіпертензії. Визначені відмінності рівня оксиду азоту в залежності від типу артеріальної гіпертензії.

У четвертому розділі наведено результати гістологічного дослідження коарктаційної ділянки стінки аорти. В інтраопераційних біоптатах була констатована змінена архітектоніка у всіх фрагментах. Найбільш значущі зміни було діагностовано в середньому шарі стінки аорти. Виявлені гістологічні особливості будови стінки аорти у ділянці звуження, можуть розглядатися у якості маркерів прогнозування розвитку можливих ускладнень в післяопераційному періоді при подальшому спостереженні за даною групою пацієнтів.

П'ятий розділ присвячено результатам оцінки якості життя дітей після оперативного лікування коарктації аорти, яка була проведена за допомогою опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module). Встановлені фактори зниження якості життя таких пацієнтів: наявність артеріальної гіпертензії, обмеження фізичної активності, необхідність

постійного контролю за станом здоров'я, зниження рівню комунікативності та певні труднощі у навчанні.

Слід зазначити, що кожен з розділів власних досліджень закінчується формуванням висновків і списком опублікованих наукових робіт за матеріалами даного розділу. У якості прикладів здобувачка наводить клінічні випадки. Розділ чотири дуже гарно проілюстрований.

Слід зазначити, що у розділі зустрічаються окремі граматичні помилки, проте суттєвих зауважень до розділу немає.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувачка надає ретельний аналіз результатів, що були отримані в ході виконання дослідження із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних наукових джерел за темою роботи. Виклад власних думок є лаконічним, послідовним та науково обґрунтованим.

Відповіді на поставлені завдання дослідження чітко сформульовані у висновках, які базуються на цифрових даних, є обґрунтованими і відображають результати, які були отримані в ході проведеного дослідження.

Практичні рекомендації викладені з урахуванням отриманих здобувачкою даних та можуть бути використаними з метою ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Ураховуючи, що результати дисертаційного дослідження мають суттєве теоретичне та практичне значення, вони можуть бути використані у навчальному процесі кафедр педіатрії, неонатології, дитячої хірургії і сімейної медицини, а також у практичній діяльності лікарів-педіатрів, дитячих кардіологів та кардіохірургів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Робота виконана із дотриманням вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності. Результати перевірки за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст роботи є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури. Аналіз наукових публікацій здобувачки ознак порушень академічної доброчесності також не виявив.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. Робота написана з дотриманням принципів наукового стилю. Проте, у тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки, друкарські описки. Вважаю, що для кращого сприйняття, деякі таблиці варто було б представити у вигляді рисунків.

У якості наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим було обумовлено вибір саме визначення рівню оксиду азоту у сироватці крові?
2. Як ви можете пояснити отримані Вами дані, що рівень оксиду азоту вищий у пацієнтів з лабільною артеріальною гіпертензією, ніж у дітей зі стабільною артеріальною гіпертензією?
3. Де саме було проведено дослідження інтраопераційних біоптатів і де ви здійснювали їх набір?

Таким чином, дисертаційна робота Хапченкової Дар'ї Сергіївни на тему «Рання діагностика та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти після оперативної корекції коарктації аорти» є завершеною самостійною науковою роботою, у якій обґрунтовано і сформульовано положення, що дозволяють підвищити рівень ранньої діагностики та

прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти у післяопераційному періоді.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичною значущістю дисертаційна робота Хапченкової Дар'ї Сергіївни 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 Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОІ України №40 від 12.01.2017.



Рецензентка

завідувачка кафедри пропедевтики педіатрії №1

Харківського національного медичного університету,

д.мед.н., проф.

Фролова Т.В.

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:34:11 17.01.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Фрололва Т.В._Хапченкова Д.С..pdf
Розмір файлу з підписом: 8.5 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія_Фрололва Т.В._Хапченкова Д.С..pdf
Розмір файлу без підпису: 8.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ФРОЛОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

П.І.Б.: ФРОЛОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2477400786

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 16:34:10 17.01.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 2B6C7DF9A3891DA1040000001749C000DC9B9803

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис PDF-файла (PAdES)

Формат підпису: З позначкою часу від ЕП (PAdES-B-T)

Сертифікат: Кваліфікований