



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри госпітальної педіатрії Харківського державного медичного університету Леженка Геннадія Олександровича на дисертаційну роботу PhD заочної аспірантки кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України Хапченкової Дар'ї Сергіївни на тему: «Рання діагностика та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей після оперативної корекції коарктації аорти», поданої для захисту до одноразової спеціалізованої ради при Харківському національному медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Коарктація аорти, захворюваність на яку відповідає 3 випадкам на 10 000 пологів, класифікується як п'ята за поширеністю вроджена вада серця та характеризується високими показниками смертності та розвитку ускладнень. На сьогодні основним методом лікування коарктації аорти є хірургічне. Без оперативного лікування смертність на першому році життя досягає 35 %, з рівнем смертності 75% у віці 46 років. Причини, що призводять до смерті, різноманітні і включають: порушення мозкового кровообігу, застійну серцеву недостатність, розрив аорти та бактеріальний ендокардит. В той же час безперечні докази свідчать про те, що пацієнти з коарктацією аорти, незважаючи на успішне хірургічне лікування в дитинстві, в подальшому житті також страждають від підвищеної серцево-судинної захворюваності та смертності. Систолічна артеріальна гіпертензія є найчастішим ускладненням, яка виявляється приблизно у однієї третини пацієнтів після оперативного лікування та вважається основним фактором передчасних серцево-судинних подій у цієї групи пацієнтів.

Тому актуальність дисертаційної роботи Хапченкової Дар'ї Сергіївни «Рання діагностика та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей після



оперативної корекції коарктації аорти», яка присвячена ранній діагностиці та прогнозуванню артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді, не викликає сумнівів.

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

Робота Хапченкової Д.С. виконана в межах наукового напрямку кафедральних досліджень кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету «Стратифікація факторів розвитку кардіоваскулярного ризику в дитячій популяції Харківського регіону» (№ держреєстрації 0118U000925).

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

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні. Результати, що наведені у дисертації, одержано при проведенні дослідження 172 дітей, що є достатнім за кількістю для вирішення поставлених задач. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Обрані дисертантом методи обстеження є сучасними, цілком адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають рівню розвитку медичної науки сьогодення, що дають авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення та розробити практичні рекомендації.

Всі наукові положення, висновки і рекомендації, запропоновані автором, є науково обґрунтованими, оскільки їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг остатніх є достатнім для досягнення обраної автором мети та виконання запланованих завдань дослідження.

Таким чином, окреслені наукові завдання, методи та шляхи їх вирішення з формулюванням висновків за отриманими результатами дослідження, що



рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та вітчизняних документів.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

На основі проведених досліджень вперше проаналізовано катамнез пацієнтів з коарктацією аорти в до- і післяопераційному періоді. На основі отриманих даних створена індивідуальна карта спостереження пацієнта з коарктацією аорти.

Доведена значущість в доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії ряду показників добового моніторування артеріального тиску (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 та діастолічного або надмірним зниженням діастолічного; підвищення варіабельності систолічного артеріального тиску у денний час).

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

Дисертантом виявлені та вивчені гістологічні особливості будови стінки аорти у ділянці звуження, що можуть розглядатися як маркер прогнозування розвитку можливих ускладнень в післяопераційному періоді.

Встановлені фактори зниження якості життя пацієнтів з коарктацією аорти в післяопераційному періоді (наявність артеріальної гіпертензії, обмеження фізичної активності, необхідність постійного контролю за станом здоров'я, 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 артеріального тиску, рівень кінцевого продукту оксиду азоту в сироватці крові, особливості будови стінки аорти).

Автором запропоновано оригінальну методику обстеження пацієнтів з коарктацією аорти для визначення сумарного індивідуального ризику виникнення й стабілізації АГ в післяопераційному періоді.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційна робота Хапченкової Д.С. має практичне значення, адже автором доведена практична значущість тривалої реєстрації артеріального тиску у доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії у дітей після оперативної корекції коарктації аорти, виявлення індивідуальних особливостей циркадного профілю артеріального тиску, показники 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 АГ у дітей, визначити об'єм лікувально-реабілітаційних заходів та провести оцінку їх ефективності в майбутньому.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ), КНП «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня» (м. Тернопіль), КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №1 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро), КУ «Дитяча лікарня № 1» (м. Запоріжжя), дитячої міської клінічної лікарні (м. Полтава), КНП «Львівська міська дитяча лікарня м. Львова», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Матеріали дисертаційної роботи Хапченкової Д.С. використовуються у навчальному процесі при викладанні дисциплін на кафедрі педіатрії №1 та



неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дисертаційна робота Хапченкової Д.С. є завершеним науковим дослідженням, виконаним під керівництвом д. мед. н., професора Сенаторової Ганни Сергіївни на базі Харківського національного медичного університету. Автором самостійно проаналізовано літературні дані, визначено мету і завдання дисертаційного дослідження; розроблено дизайн, забезпечено організацію та проведення лабораторно-інструментального обстеження дітей з коарктацією аорти; виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз отриманих результатів, структуровано та написано розділи дисертації.

Автором спільно з керівником сформульовано основні наукові положення, що винесені до захисту, зроблено обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Повнота оприлюднення наукових положень дисертації

Матеріали дисертації Хапченкової Д.С. доповідались на багатьох наукових форумах, науково-практичних конференціях за фахом. За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, індексованих в наукометричній базі Scopus та Web of Science; 1 статтю опубліковано одноосібно). Отримано 1 патент України на корисну модель.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертація викладена на 230 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 таблицями, 19 рисунками; побудована традиційно і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список джерел літератури містить 250 найменувань, з яких кирилицею – 84, латиницею – 166.

Дисертаційна робота Хапченкової Д.С. побудована за класичним типом у відповідності із вимогами МОН; складається із вступу, огляду літератури,



описання матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел та додатків.

Вступ дисертації представлений необхідними структурними частинами, які характеризують дисертаційну роботу, а саме: обґрунтуванням вибору теми дисертації, визначенням мети та завдань, об'єктом, предметом та методами дослідження, зв'язком роботи з науковими програмами, планами, темами, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, впровадженню результатів в практику, відомостями про особистий внесок здобувача, апробацію та публікацію результатів дисертації, структуру та обсяг роботи.

У першому розділі (огляд літератури) Хапченкова Д. С. зробила глибокий аналіз щодо сучасних уявлень про клініко-патогенетичні та діагностичні особливості перебігу коарктації аорти, синдрому артеріальної гіпертензії у даної групи пацієнтів. Автор вдало аналізує основні етіологічні чинники та виділяє відомі нині патофізіологічні механізми формування артеріальної гіпертензії в до- та післяопераційному періоді, розкриває роль існуючих маркерів у діагностиці та прогнозуванні розвитку артеріальної гіпертензії. Заслужовує на увагу глибоке розуміння автором ролі та особливостей застосування інструментальних методів дослідження у діагностиці коарктації аорти та артеріальної гіпертензії на різних етапах перебігу хвороби.

Автор акцентує, що на сьогодні в Україні лікарю-педіатру та дитячому кардіологу не завжди вдається провести ранню діагностику артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді, обґрунтовує необхідність проведення наукового дослідження в цьому напрямку. Літературні посилання, наведені в розділі, є сучасними та розкривають доцільність та необхідність майбутніх досліджень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних методик клініко-анамнестичного, біохімічного, інструментального дослідження, статистичного аналізу. Наведені:



методологія оцінки ступеню важкості стану пацієнтів, методи лабораторних та інструментальних досліджень, серед яких запланована оцінка біохімічних показників, характеристика добового профілю артеріального тиску, що відображує гарну фахову підготовку автора з визначених питань. Методи інструментальної діагностики стану серцево-судинної системи наведені коротко, включають деякі показники морфо-функціонального стану серцево-судинної системи та систолічної функції лівого шлуночка. Надані методи статистичного опрацювання одержаних даних.

У розділах три-п'ять представлені результати власних досліджень.

У *третьому розділі* дисертаційної роботи, який складається з 4 підрозділів, надається детальна клінічна характеристика пацієнтів з коарктацією аорти в доопераційному періоді. Автор аналізує дані анамнезу, перебіг вагітності та пологів у матерів групи спостереження, клінічні особливості перебігу коарктації аорти в різних вікових групах, дані інструментальних показників та робить висновок про високий ризик розвитку поєднання коарктації аорти з іншими вадами серця, проявами дисплазії сполучної тканини та ін. В підрозділі 3.4 надано результати вивчення кінцевих продуктів оксиду азоту як маркера вазодилатаційної функції ендотелію у дітей з артеріальною гіпертензією після хірургічної корекції коарктації аорти.

За результатами даного розділу доведена значущість в доклінічній діагностиці артеріальної гіпертензії ряду показників добового моніторування артеріального тиску (неадекватне підвищення артеріального тиску під час фізичної і психічної діяльності; порушення циркадного ритму артеріального тиску з недостатнім зниженням систолічного і діастолічного або надмірним зниженням діастолічного; підвищення варіабельності систолічного артеріального тиску у денний час).

Порівняльний аналіз рівня метаболітів NO виявив достовірне зниження його в групі з артеріальною гіпертензією, найнижчі рівні якого реєструвалися у пацієнтів зі стабільною артеріальною гіпертензією. Встановлена залежність рівню оксиду азоту в сироватці крові від тривалості післяопераційного періоду



та часу констатації артеріальної гіпертензії, що підтверджується результатами проведеного регресійного аналізу, на підставі якого автором була побудована лінійна регресійна модель. Також визначені відмінності рівня оксиду азоту в залежності від типу артеріальної гіпертензії.

Отримані результати дозволили автору запатентувати та задекларувати патент України на корисну модель «Спосіб діагностики артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків після хірургічного лікування коарктації аорти». Патент № 133331 Україна, МПК (2006), G01N 33/48, u201811750, заявл. 28.11.2018; опубл. 25.03.2019. Бюл. №6.

У четвертому розділі наведено результати гістологічного дослідження коарктаційної ділянки стінки аорти. В інтраопераційних біоптатах була констатована змінена архітектоніка у всіх фрагментах, погана візуалізація шарів аорти зі слабкою виразністю ендотелію. Найбільш значущі зміни було діагностовано в середньому шарі стінки аорти у вигляді слабо виражених, фрагментованих, з неупорядкованим розташуванням, у вигляді «пасм волосся» еластичних волокон, з ділянками некрозу гладком'язових клітин, колагенових та еластичних волокон. Виявлені прояви ангіоматозу середнього та зовнішнього шару стінки аорти. Відзначено ангіоматоз з утворенням тонкостінних дрібних судин за капілярним типом. У всіх препаратах відзначено осередки спустошення клітин та волокон середнього шару з утворенням кистоподібних структур, зафіксовані набряк, витончення всіх шарів аорти, виявлено гіпоеластоз та навіть ділянки анеластозу.

Виявлені гістологічні особливості будови стінки аорти у ділянці звуження, можуть розглядатися як маркер прогнозування розвитку можливих ускладнень в післяопераційному періоді при подальшому спостереженні даної групи пацієнтів.

У п'ятому розділі дисертант визначає якість життя у дітей з коарктацією аорти. У 56 пацієнтів після оперативного лікування коарктації аорти проведена оцінка якості життя за допомогою опитувальника Pediatric Quality of Life Inventory™ 3.0 Cardiac Module (PedsQL Cardiac Module). Встановлені фактори



зниження якості життя пацієнтів з коарктацією аорти в післяопераційному періоді (наявність артеріальної гіпертензії, обмеження фізичної активності, необхідність постійного контролю за станом здоров'я, 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 патології, вихідний рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску, рівень кінцевого продукту оксиду азоту в сироватці крові).

У шостому розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» дисертантка проводить аргументовану оцінку та інтерпретацію отриманих результатів дисертаційної роботи. Здобувачем у повному обсязі досягнута мета дослідження та виконані поставлені завдання.

Висновки є обґрунтованими, сформульовані грамотно, відповідають завданням та змісту дисертаційної праці.

Практичні рекомендації чіткі, сформульовані з урахуванням отриманих автором даних та можуть бути використаними для ранньої діагностики та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді.

Результати наукової дослідження та основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, повністю відповідають наведеним у роботі. Список використаних літературних джерел оформлений відповідно до бібліографічних вимог.

Зауваження та недоліки дисертаційної роботи.

Загалом дисертаційна робота побудована логічно і послідовно, викладена змістовно і конкретно, написана грамотною літературною мовою і заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи Хапченкової Д.С. немає.

Разом з тим, є незначні зауваження, які не знижують наукову та практичну цінність роботи:



1. В додатках представити українську версію опитувальника для оцінки якості життя дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді.

2. До рисунків в розділі 4 додати методики окрашення та кратність збільшення.

3. Статистичну значимість показників відзначити у примітці, а не виділяти кольором в таблицях.

У форматі наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Як Ви можете визначити основні патогенетичні шляхи формування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коарктацією аорти після оперативної корекції на основі даних проведеного Вами дослідження?

2. Наскільки часто Ви спостерігали розвиток артеріальної гіпертензії у пацієнтів, у яких були досліджені коарктаційні ділянки аорти у віддаленому катамнезі?

Висновок

Дисертаційна робота Хапченкової Дар'ї Сергіївни «Рання діагностика та прогнозування артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти після оперативної корекції коарктації аорти», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професорки Сенаторової Ганни Сергіївни, є самостійним завершеним науковим дослідженням, має наукову новизну, теоретичну та практичну значимість. У науковій роботі наведено нове рішення актуального завдання педіатрії – удосконалення діагностики артеріальної гіпертензії у дітей з коарктацією аорти в післяопераційному періоді та прогнозування її перебігу на різних етапах спостереження. Основні результати дослідження викладені у наукових публікаціях, впроваджені у практичну діяльність медичних закладів України, навчальну діяльність та наукову роботу кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету МОЗ України.



За актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до проведення дослідження, практичною значущістю отриманих результатів, висновками і рекомендаціями дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Г.О. Леженко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
... 20 ... р. Підпис

Г.О. Леженко

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ЛЕЖЕНКО ГЕННАДІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2333008319;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2333008319;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E5040000007AF3D600C486D503;
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 10:28 17.01.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

7326520586435844

