

РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри педіатрії №1 та неонатології
Харківського національного медичного університету,
д.мед.н., професорки Гончарь Маргарити Олександрівни
на дисертаційну роботу Кононович Марії Ігорівни на тему:
«Диференційований підхід до менеджменту персистоючої легеневої
гіпертензії у передчасно народжених дітей»,
спеціальність 228 «Педіатрія»

Актуальність теми проведеного М.І.Кононович наукового дослідження обумовлена постійним пошуком більш досконалих шляхів виходжування новонароджених з перинатальною патологією та передчасно народжених дітей для сучасної перинатології, неонатології і педіатрії. Наразі встановлено, що передчасне народження пов'язане, в тому числі, з високим ризиком розвитку персистоючої легеневої гіпертензії через наявний дефіцит сурфактанту з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, патологічним впливом перинатальної асфіксії та зниженням компенсаторних здібностей дитини, що призводить до формування оксидантного стресу з подальшим розвитком ускладнень неонатального періоду.

За даними провідних дослідників, близько чверті немовлят з персистоючою легеневою гіпертензією, які спостерігались і лікувались у відділеннях інтенсивної терапії, має в подальшому тяжкі наслідки у вигляді нервово-психічних, когнітивних, слухових, зорових порушень та інш. Значний клінічний поліморфізм ускладнює діагностику легеневої гіпертензії, наразі ця патологія залишається недостатньо вивченою навіть в умовах швидкого розвитку та провадження високотехнологічних методів виходжування недоношених дітей:

Менеджмент персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей є викликом для сучасних лікарів, адже летальність недоношених новонароджених пов'язана не лише з відтермінованістю терапії, але і з наявністю супутніх патологій раннього неонатального періоду.

Зростаючий обсяг досліджень, проведених в останні роки, показав, що окисдантний стрес невід'ємно пов'язаний з розвитком персистоючої легеневої гіпертензії. Експериментально було доведено, що маркери окисного пошкодження тканин присутні в різних генетичних та хімічних моделях легеневої гіпертензії.

Визнаними біомаркерами окисдантного стресу є продукти окислювального пошкодження протеїнів, ліпідів та нуклеотидів, які можуть бути визначені в крові, сечі, спинномозковій або амніотичній рідині. 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин, який визначається в сечі та є найбільш чутливим до окисдантного стресу у передчасно народжених дітей, відноситься до біомаркерів пошкодження нуклеотидів.

Враховуючи встановлену роль окисдантного стресу у розвитку ПЛГ та його вплив на перебіг легеневої гіпертензії, дослідження саме цього біомаркеру окисдантного стресу у новонароджених можна вважати логічно обґрунтованим. Реальним резервом для зниження летальності, ускладнень неонатального періоду та довгострокових наслідків у популяції передчасно народжених дітей є диференційований підхід до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії з врахуванням динаміки окисдантного стресу. Одним з кроків на шляху реалізації цієї мети може бути розробка і впровадження в клінічну практику алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії, що дозволить оцінити ефективність лікувальної тактики, визначити індивідуальний ризик розвитку ускладнень неонатального періоду, та своєчасно провести необхідну корекцію терапії, в тому числі респіраторної підтримки. Адже відомо, що метою загальноприйнятого менеджменту ПЛГ є покращення оксигенації шляхом оптимізації кардіореспіраторної підтримки пацієнта та кислотно-лужного стану.

Викладене вище обумовлює актуальність і практичну значущість обраного Кононович М.І. напрямку власного наукового дослідження, метою якого стало підвищення ефективності менеджменту персистоючої легеневої

гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом шляхом використання розробленого алгоритму діагностики та диференційованого підходу до лікування на підставі визначення ступеня персистоючої легеневої гіпертензії та рівня оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках друкованого тексту, побудована по загальноприйнятому плану; складається з анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел (226 наукових публікацій, з них латиницею – 213, кирилицею – 13), 3 додатків. Дисертацію ілюстровано 25 таблицями та 30 рисунками. Дисертаційна робота викладена українською мовою, читається вільно і легко.

В анотації наведена актуальність теми та представлені основні висновки дисертаційної роботи. У вступі чітко обґрунтована доцільність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, підкреслена їх практична спрямованість.

Літературний огляд викладено українською мовою, він складається з 2 підрозділів, які логічно і послідовно розкривають сучасний стан проблеми і віддзеркалюють глибоке знання і розуміння автором теми, що вивчається. Спираючись на дані сучасних літературних джерел, дисертантка чітко окреслює невирішені питання менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» авторка висвітлює наукові методи, використані у роботі, а саме: клініко-анамнестичні, лабораторні, променеві (ультразвукове дослідження, низькодозова цифрова рентгенографія), аналітико-статистичні. Для вирішення завдань дослідження пацієнти були розподілені на групи, співставні за ключовими ознаками: 50

передчасно народжених дітей з респіраторним дістрес-синдромом (1 група) і 50 передчасно народжених дітей з респіраторним дістрес-синдромом у поєднанні з перинатальною асфіксією (2 група). Дисертанткою надано клінічну характеристику пацієнтів, що були включені в дослідження; детально представлено методи лабораторних та інструментальних досліджень і методи статистичної обробки отриманих результатів.

У розділах 3 - 5 власних спостережень дисертанткою визначено та надано характеристику показників, які детермінують розвиток персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей у терміні гестації 26-34 тижні з респіраторним дістрес-синдромом та асфіксією при народженні, встановлено їх діагностичну та прогностичну значимість, надано характеристику ускладнень неонатального періоду, проаналізовано тривалість стаціонарного лікування.

Розділ 4 присвячено визначенню рівню 8-OHdG як біомаркеру оксидативного стресу у передчасно народжених дітей. Автором вивчено та встановлено його взаємозв'язок з рівнем середнього тиску у легеневій артерії, визначено діагностичну та прогностичну значимість рівнів 8-OHdG для перебігу персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей в ранній неонатальний період, встановлено взаємозв'язок між динамікою рівнів оксидантного стресу та тривалістю респіраторної підтримки. Особливої уваги заслуговує надана дисертанткою характеристика діагностичної та прогностичної значущості особливостей протезування функції зовнішнього дихання у немовлят досліджених груп. Отримані результати, безумовно, мають наукову і практичну цінність, адже суттєво розширяють уяву про патогенетичну значущість оксидантного стресу для розвитку легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей, а також про вплив перинатальної асфіксії на перебіг легеневої гіпертензії у новонароджених.

В розділі 5 авторкою встановлено взаємозв'язок між показниками комплексної променевої оцінки ступеню тяжкості легеневої гіпертензії,

середнім тиском у легеневій артерії та рівнями 8-OHdG. Таким чином, в дисертаційній роботі теоретично та практично обґрунтовано доцільність врахування динаміки рівнів оксидантного стресу для менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

У розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» М.І.Кононович підсумовує результати власних спостережень та співвідносить їх з сучасними літературними даними, переконливо аргументує і формулює висновки з проведеного дослідження. На підставі отриманих результатів авторка розробляє і пропонує для використання алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей, сутність якого полягає в індивідуалізації вибору методики респіраторної підтримки для кожного окремого пацієнта.

Логічне і послідовне викладення матеріалу, вдало проведений аналіз результатів і обґрунтування висновків свідчить про глибокі фахові знання Кононович М.І. стосовно питань, що вивчались в дисертаційному дослідженні.

Таким чином, дисертаційна робота М.І.Кононович є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень на високому науковому рівні визначено можливість вдосконалення менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом шляхом використання розробленого авторкою алгоритму. Алгоритм діагностики та диференційованого підходу до лікування новонароджених розроблено на підставі визначення ступеня легеневої гіпертензії та рівня окислювального стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Результати проведених здобувачем дослідження достатньо повно викладено в опублікованих працях.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором об'єктивізовано данні щодо підвищення ризиків виникнення легеневої гіпертензії у новонароджених, науково обґрунтоване створення алгоритму диференційованого підходу до менеджменту пацієнтів з урахуванням ультразвукових критеріїв легеневої гіпертензії, вивчення динаміки рівнів оксидантного стресу та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією в гестаційному віці 26-34 тижні.

Визначено та обґрунтовано патогенетичну значущість 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі у формуванні персистуючої легеневої гіпертензії та встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показником оксидантного стресу та рівнем середнього тиску у легеневій артерії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією в ранній неонатальний період. Доведено, що асфіксія при народженні має обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом. Доповнено наукові дані про знижену адаптивність та реактивність чоловічої статі до оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді

Визначено діагностичні і прогностичні детермінанти розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією. Встановлено, що зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу персистуючої легеневої гіпертензії та зниження вірогідності розвитку ускладнень неонатального періоду.

Встановлено високий прямий кореляційний зв'язок між динамікою рівнів оксидантного стресу, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та

тривалістю і різновидом респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей; доведено, що зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину на 3-5 добу життя корелює зі зниженою тривалістю респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей з РДС, визначено прогностично значущі показники динаміки ПЛГ.

На підставі науково обґрунтованих взаємозв'язків між клінічними, лабораторними, променевими, гендерними аспектами передчаснонароджених дітей з перинатальною патологією та виявлених діагностично-прогностичних значень інформативності рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі здобувачем розроблено алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії. Розроблений автором алгоритм дозволяє систематизувати уявлення практичних лікарів про легеневу гіпертензію новонароджених, індивідуалізувати і вдосконалити лікувальну тактику та покращити прогноз.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи аспірантки Кононович М.І. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 100 передчасно народжених дітей в гестаційному віці 26-34 тижні, з респіраторним дистрес-синдромом та з респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з перинатальною асфіксією.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 10.0 та Microsoft Office Excel 2019. Вибір статичного методу проводився виходячи з типу розподілу даних. Автором використано адекватні методи статистичної обробки в процесі аналізу отриманих результатів дослідження.

Слід відзначити, що в цілому М.І. Кононович проведено глибоке й добре сплановане дослідження, яке складалося з послідовних етапів, включало сучасні методи наукового дослідження і статистичної обробки отриманих результатів і свідчило про достатнє оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Викладене вище дає підставу вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і є достовірними.

Проведення наукового дослідження Кононович М.І. та отримані результати мають важливе значення для практичної діяльності лікарів-неонатологів та педіатрів.

Отже, аналіз представленої дисертаційної роботи виявив наступне: дисертаційне дослідження є своєчасним, пріоритетним та актуальним, що підтверджено достатньою кількістю спостережень; вибір і формування груп обстежених пацієнтів є обґрунтованим; задачі, які були сформульовані автором дослідження, вирішені, що дозволило зробити логічні завершені висновки. Висновки підкреслюють всі основні положення дисертаційної роботи і свідчать про досягнення дисертанткою мети дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 1 стаття у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 4 статті – у періодичних наукових виданнях, що індексуються в наукометричній базі SCOPUS, з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення.

Оформлення дисертації відповідає вимогам щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту. При рецензуванні дисертаційної роботи наголошено на певному переважанні рукопису

дисертаційної роботи ілюстративним матеріалом, частковому дублюванні матеріалів з таблиць малюнками.

Зауваження не відіграють суттєвої ролі і не зменшують науково-практичного значення проведеного Кононович М.І. наукового дослідження.

При рецензуванні роботи виникли запитання, які пропонується оговорити в рамках наукової дискусії:

1. Які чинники формування персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей за даними Вашого дослідження можна вважати найбільш значущими?
2. Чим, на Ваш погляд, можна пояснити отримані Вами дані стосовно динаміки mPAP: підвищення показника у новонароджених II групи на 3-5 добу життя поряд з його зниженням у обстежених I групи?
3. Яким чином Ви визначали гемодинамічну значущість відкритої артеріальної протоки у новонароджених?
4. Які предиктори прогресування легеневої гіпертензії визначено за результатами проведеного дослідження?

Заклучення. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни на тему «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Клименко Тетяни Михайлівни і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено нові шляхи підвищення ефективності менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у

розв'язання актуальної медичної проблеми - удосконалення менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом шляхом використання розробленого алгоритму діагностики та диференційованого підходу до лікування на підставі визначення ступеня персистоючої легеневої гіпертензії та рівня оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням адекватних завданням сучасних методів статистичної обробки, теоретичну і практичну значущість основних положень та висновків, реальні перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, а також відсутність порушень академічної доброчесності при виконанні дослідження, можна вважати, що рецензована дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни 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, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія»; Кононович Марія Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 Педіатрія.

Рецензент:
завідувачка кафедри
педіатрії № 1 та неонатології
Харківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор



 **М.О. Гончарь**

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:33:11 11.08.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія офіційного рецензента Гончарь М.О..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 4.8 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія офіційного рецензента Гончарь М.О..pdf
Розмір файлу без підпису: 6.6 МБ

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

Підписувач: ГОНЧАРЬ МАРГАРИТА ОЛЕКСАНДРІВНА

П.І.Б.: ГОНЧАРЬ МАРГАРИТА ОЛЕКСАНДРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2215206826

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:33:01
11.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000E2F1BF001A3F4404

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований