

ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професорки Мавропуло Тетяни Карлівни на дисертаційну роботу Кононович Марії Ігорівни на тему: «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей», яку подано для захисту до одноразової спеціалізованої ради при Харківському національному медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Неонатологія»

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Кононович М.І. «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей» присвячена актуальній проблемі сучасної неонатології, а саме удосконаленню ведення передчасно народжених дітей з персистуючою легеневою гіпертензією в ранньому неонатальному періоді.

Персистуюча легенева гіпертензія у новонародженої дитини (ПЛГ) виникає, коли легеневий судинний опір залишається аномально підвищеним після народження, що призводить до шунтування крові справа наліво через відкриту артеріальну протоку та овальний отвір, і, як наслідок, до важкої гіпоксемії, яка може не реагувати на звичайну респіраторну підтримку (Stark A. R., Eichenwald E.C., 2023). Протягом останніх кількох десятиліть дослідження, проведені на доклінічному та клінічному рівнях, вивчали різноманітні механізми, які призводять до високого опору легневих судин. Їх результати свідчать про те, що передчасні пологи є фактором ризику ПЛГ новонароджених, а лікування ПЛГ та інших проблем, пов'язаних із патологією легневих судин у недоношених, є надзвичайно складним. Персистуюча легенева гіпертензія у ранньому постнатальному періоді зустрічається у 3,8-24,0% недоношених дітей, у 8,1–42,0 % екстремально недоношених дітей і пов'язана зі збільшенням тяжкості бронхолегеневої дисплазії (БЛД), підвищеним рівнем смертності (Nakanishi H., 2018; Kim Y.J.

et al., 2022; Chan S. et al., 2022). Підґрунтям для такого зв'язку є, зокрема, дефіцит сурфактанту, вплив перинатальної асфіксії та знижених компенсаторних здібностей новонародженого до оксидантного стресу. Дослідження патологічних змін легень недоношених немовлят, які померли незабаром після народження, показало, що оцінка тяжкості дихання тісно пов'язана з гіпертензивним ремоделюванням легеневих судин (Abman S.H., 2021; Kim Y.J. et al., 2022). Зростає розуміння того, що легенева гіпертензія, або в більш широкому сенсі, захворювання легеневих судин у недоношених немовлят проявляються в різному постнатальному віці зі змінною тяжкістю, що обумовлює диференційований підхід до лікування та визначення ризиків короткострокових і довгострокових наслідків (в тому числі і нервово-психічних, слухових та зорових порушень) (Abman S.H., 2021; Kim Y.J. et al., 2022). Уявлення про механізми, які сприяють регуляції тонуусу легеневих судин і вазореактивності в перинатальному періоді, сприяли розробці сучасних засобів лікування гострої дихальної недостатності, які спрямовані на покращення оксигенації шляхом зменшення позалегенового шунтування, посилення функції правого шлуночка та уникнення необхідності більш інвазивної терапії (Abman S.H., 2021).

Але на теперішній час зберігається невизначеність щодо різних клінічних ситуацій, при яких аномалії функції та структури легеневих судин сприяють високій захворюваності. Мова йде про різні легенево-судинні фенотипи ПЛГ у недоношених дітей. Окрім того, мають значення антенатальні детермінанти (раннє внутрішньоутробне ушкодження), які не тільки спричиняють короткочасні проблеми дихальної функції, але й стійкі порушення легеневої судинної структури протягом усього дитинства. Ранні ехокардіографічні ознаки ПЛГ тісно пов'язані з подальшим діагнозом БЛД, пізньої ПЛГ та респіраторних захворювань протягом раннього дитинства (Abman S.H., 2021).

Експериментальні дані щодо механізмів, які зв'язують антенатальний стрес із патогенезом ПЛГ та БЛД обмежені, але нещодавні дослідження

наводять докази зв'язку раннього впливу оксидантного стресу та зміненого процесу розвитку легень, що робить легені більш сприйнятливими до ряду захворювань, зокрема ПЛГ. Дослідження показали, що допологовий вплив оксидантного стресу, постнатальний стрес, такий як гіпероксія, агресивна вентиляція, можуть посилити пошкодження легеневої васкуляризації. Внаслідок фізіологічної незрілості антиоксидантного захисту та посиленого антенатального і постнатального впливу вільних радикалів недоношені діти особливо сприйнятливі до окислювального пошкодження. Роль оксидантного стресу при респіраторному дистрес синдромі (РДС) була підтверджена збільшенням рівня радикалів оксидантного стресу, таких як 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG), який відноситься до біомаркерів пошкодження нуклеотидів. Дослідники виявили значно вищі концентрації 8-OHdG у сироватці крові, сечі та аспіраційних зразках трахеї недоношених новонароджених з дуже малою масою при народженні, у яких згодом розвинулася БЛД (Cannavò L. et al., 2021).

Складні механізми, за допомогою яких оксидантний стрес сприяє неонатальному пошкодженню легенів, ще не повністю вивчені. Але доведено, що розуміння цих механізмів відіграє важливу роль у покращенні прогнозу БЛД за рахунок керування клінічним використанням респіраторної терапії. На сьогоднішній день найважливішим підходом до обмеження ураження легенів, пов'язаного з окисним стресом, є використання м'якої вентиляції з мінімально можливим FiO_2 для підтримки достатнього SpO_2 , малого VT і рівня РЕЕР, достатньо високого, щоб утримувати легені «відкритими» і уникнути колапсу альвеол (Cannavò L. et al., 2021).

Таким чином, незважаючи на значні досягнення неонатальної інтенсивної терапії, проблема удосконалення ведення передчасно народжених дітей з ПЛГ є актуальною та потребує детального дослідження, а резервом зниження летальності може бути розробка диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ з урахуванням вираженості та динаміки оксидантного стресу.

Вищевикладене обумовило мету дослідження Кононович М.І., а саме, підвищення ефективності менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом на підставі розробки алгоритму диференційованого підходу до діагностики та лікування легеневої гіпертензії з урахуванням рівнів оксидантного стресу за визначенням 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі.

Таким чином, дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни, виконана під науковим керівництвом д.мед.н., професора, в.о. завідувачки кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Клименко Тетяни Михайлівни, є актуальною і має наукове і практичне значення.

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

Дисертаційна робота виконана в межах наукового напрямку досліджень кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених», номер державної реєстрації 0122U000025.

Наукова новизна досліджень і одержаних результатів

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що здобувачем науково обґрунтовано, створено та запропоновано алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей гестаційного віку 26-34 тижні з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією з урахуванням ультразвукових критеріїв легеневої гіпертензії, динаміки рівнів показника оксидантного стресу (8-OHdG) та зіставлення їх з показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії.

Дисертанткою вперше обґрунтовано діагностичну значущість 8-OHdG, як показника оксидантного стресу, при ПЛГ раннього неонатального періоду, встановлено достовірний взаємозв'язок між цим показником та

рівнем середнього тиску у легеневій артерії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та з респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні з асфіксією при народженні. Доведено, що ознаки перинатальної асфіксії мають обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС. Встановлено, що зниження рівнів 8-8-OHdG на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу ПЛГ. Доповнено наукові дані про знижену адаптивність та реактивність чоловічої статі до оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді.

На основі проведених Кононович М.І. досліджень доповнена наукова інформація, щодо діагностичних та прогностичних детермінант розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом та перинатальною асфіксією. На підставі отриманих даних створене підґрунтя для діагностичного розмежування різних фенотипів легневих судинних захворювань у недоношених новонароджених: ПГТ, як прояву затримки постнатальної серцево-легеневої адаптації (діагностується протягом 3-5 діб життя, mPAP в першу добу життя ≤ 34 мм рт.ст., mPAP на 3-5 добу життя $\leq 31,9$ мм рт.ст., індекс Мура в першу добу життя $\leq 42\%$, індекс оксигенації на 3-5 добу життя ≤ 8) та ранньої ПГТ (клінічні прояви зберігаються понад 5 діб, рівень 8-OHdG в сечі $> 2,5$ нг/мл на 3-5 добу життя, індекс Шведеля на 3-5 добу життя $> 0,5$ см).

Вперше встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі передчасно народжених дітей, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та показниками комплексної рентгенологічної оцінки ступеня персистуючої легеневої гіпертензії: індексом Мура, індексом Шведеля, кардіоторакальним індексом, що дозволяє включити вищезазначені показники до діагностичного алгоритму ПЛГ.

Здобувачем встановлений достовірний прямий кореляційний взаємозв'язок між динамікою рівнів оксидантного стресу, рівнем середнього тиску у легеневій артерії та тривалістю і різновидом респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей, що також є новизною представленого

дослідження Продемонстровано, що інтенсивна динаміка зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину на 3-5 добу життя корелює зі зниженою тривалістю респіраторної підтримки у передчасно народжених дітей з респіраторним дистрес-синдромом до встановлення самостійного дихання. На підставі отриманих даних доповнена наукова інформація, щодо патогенетичного обґрунтування стратегії м'якої вентиляції з мінімально можливим FiO_2 для підтримки достатнього SpO_2 , малого VT і рівня PEEP, достатньо високого, щоб утримувати легені «відкритими» і уникнути колапсу альвеол.

Практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Кононович М.І. має практичне значення, адже автором розроблено і запропоновано алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей на підставі комплексної оцінки тяжкості легеневої гіпертензії – вивчення рівнів та динаміки 8-OHdG в сечі, аналізу показників променевої оцінки та вибору тактики респіраторної підтримки, що є важливим для ведення передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією.

На підставі отриманих даних, щодо наявності достовірного прямого кореляційного зв'язку між ультразвуковими критеріями легеневої гіпертензії, динамікою рівнів показника оксидантного стресу (8-OHdG), показниками комплексної променевої оцінки ПЛГ, доведена практична доцільність їх використання при існуванні певних діагностичних труднощів у недоношеної дитини (наприклад «вузького ультразвукового вікна»).

Індивідуалізація підходу до лікування дитини з РДС та ПЛГ за допомогою додаткових клініко-анамнестичних, доплерографічних, рентгенологічних та лабораторних критеріїв забезпечується практичним використанням критеріїв визначення несприятливого перебігу ПЛГ, що є посилом для корекції лікування насамперед за рахунок зміни режиму та

виду респіраторної підтримки в залежності від КЛС та попередньої респіраторної тактики. рахунок

Алгоритм диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей впроваджено в клінічну практику неонатальних відділень закладів охорони здоров'я м. Харкова та м.Полтави.

Матеріали дисертаційної роботи Кононович М.І. використовуються в навчальному процесі на кафедрі неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедрі педіатрії №1 та неонатології ХНМУ, кафедрі педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні. Результати, наведені в дисертації, одержано при проведенні обстеження 100 передчасно народжених дітей, що є достатнім за кількістю для вирішення поставлених задач. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Обрані дисертанткою методи обстеження є сучасними, адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають рівню розвитку медичної науки сьогодення, що дає автору змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, запропоновані автором, є науково обґрунтованими, оскільки їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг останніх 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, базуються на достатньому фактичному матеріалі з високим ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і

основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини, вимогам вітчизняних та європейських документів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та обсяг роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 1 – стаття у науковому фаховому виданні України (відповідно до переліку наукових фахових видань), 4 – статті у періодичних наукових виданнях, що індексуються в наукометричній базі SCOPUS, з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію.

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на міжнародному, національному та регіональному рівнях, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.

Оцінка наукової, літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації.

Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 25 таблицями, 30 рисунками. Побудована традиційно та складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (226 літературних джерел, з них латиницею – 213, кирилицею - 13), 3 додатків.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертація побудована за класичним типом та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

У вступі дисертації наведена актуальність проблеми, яка вирішується. Літературні посилання є сучасними і розкривають доцільність та необхідність майбутніх досліджень. Поставлено мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт та предмет дослідження, сформульовано

основні положення наукової новизни та практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі (огляд літератури) Кононович М.І. провела глибокий аналіз щодо сучасних уявлень про роль ПЛГ в перинатальній патології у передчасно народжених дітей. Автор аналізує основні етіологічні чинники, виділяє відомі нині патофізіологічні механізми формування ПЛГ у передчасно народжених дітей, розкриває взаємозв'язок оксидантного стресу та ПЛГ, аналізує діагностичні та лікувальні підходи.

Здобувачка акцентує увагу на проблемах ведення передчасно народжених дітей з ПЛГ та логічно обґрунтовує необхідність проведених досліджень. За допомогою проведеного огляду, здобувачка доводить, що резервом покращення якості життя цих дітей може бути розробка диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ з урахуванням вираженості та динаміки оксидантного стресу. В цілому, огляд літератури написаний на високому методологічному рівні, що дозволило дисертанту обґрунтувати необхідність проведення досліджень.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведена інформація щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних методів клініко-анамнестичного, біохімічного, інструментального обстеження, статистичного аналізу. Надається клінічна характеристика обстежених хворих. Автор висвітлює дискусійні моменти ехокардіографічного визначення ПЛГ та її ступеня у новонароджених дітей

Використані здобувачкою методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим завданням. Дані розділу доводять, що методологічні підходи були повністю адекватні меті та завданням роботи, відповідали сучасному науковому рівню. Суттєвих зауважень до розділу не було. Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм.

У **третьому розділі** наведено характеристику показників персистуючої легеневої гіпертензії та визначено чинники, що детермінують виникнення ПЛГ різного ступеню у недоношених новонароджених у терміні гестації 26-34 тижні. Здобувачкою представлені фактори ризику ПЛГ помірною та тяжкою ступеня у передчасно народжених дітей: маса тіла при народженні <1500 г, народження в терміні гестації <30 тижнів, протікання вагітності на фоні прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої, артеріальної гіпертензії, плацентарної дисфункції. Також факторами ризику були асфіксія, при народженні, низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й та на 5-й хвилини життя, розродження природним шляхом, невідповідність маси тіла і зросту дитини гестаційному віку, чоловіча стать. Наявність клінічних ознак асфіксії при народженні сприяє дезадаптації кардіореспіраторної системи в постнатальному періоді з подальшим підвищенням тиску в легеневій артерії та розвитком легеневої гіпертензії, тому здобувачкою зроблено висновок про вплив перинатальної асфіксії на розвиток легеневої гіпертензії.

Ще одним набутком розділу є підтвердження попередніх досліджень про схильність чоловічої статі до розвитку та несприятливого перебігу ПЛГ. Серед гендерних особливостей було виявлено, що в обох групах в першу добу життя серед хлопчиків кількість випадків ПЛГ помірною ступеня перевищувала в 3 рази, а випадків тяжкої ПЛГ – в 3,5 рази відповідні показники дівчаток. На 3-5 добу життя серед хлопчиків кількість випадків помірної та тяжкої ПЛГ збільшилось в 1,5 рази, а серед дівчаток – зменшилось в 1,5 та 2 рази відповідно.

Розділ закінчується сформульованими висновками та списком опублікованих робіт, Загалом розділ побудований методично і коректно.

В **четвертому розділі** представлено характеристику оксидантного стресу, клінічне значення співвідношення рівнів 8-OHdG в сечі з середнім тиском у легеневій артерії та особливостями протезування функції зовнішнього дихання у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією.

Визначено, що величина 8-OHdG, що вказує на рівень оксидантного стресу при народженні, корелює з середнім тиском у легеневій артерії у новонароджених з РДС та з РДС у поєднанні з асфіксією при народженні у ранньому неонатальному періоді. Динаміка рівнів оксидантного стресу у передчасно народжених дітей в першу та на 3-5 добу життя також корелює з тривалістю респіраторної підтримки.

Тож, здобувачка робить висновок про можливість патогенетичного значення 8-OHdG у формуванні ПЛГ у передчасно народжених дітей, і обґрунтовує можливість використання рівня 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей як індикатора для корекції лікувальних підходів, а саме прийняття рішення про зміну тактики респіраторної підтримки.

Розділ побудовано логічно, послідовно, ілюстровано таблицями та завершено висновками та списком опублікованих робіт.

П'ятий розділ присвячено значущості рентгенологічних критеріїв для комплексної променевої оцінки ступеня ПЛГ та вираженості оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді. Дані комплексної променевої оцінки корелюють з середнім тиском у легеневій артерії у передчасно народжених дітей, мають високі діагностичні індекси та можуть бути застосовані в алгоритмі диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рентгенологічними індексами Мура, Шведеля, КТІ, середнім тиском у легеневій артерії та рівнем 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей з РДС та з перинатальною асфіксією у поєднанні з РДС в першу та на 3-5 добу життя.

Розділ побудовано логічно, послідовно, ілюстровано рисунками і таблицями та завершено висновками та списком опублікованих робіт, але, на думку опонента, рисунки, присвячені демонстрації кореляційних зв'язків не мають додаткового інформаційного навантаження і можуть бути видаленими.

Висновки за розділом змістовні та закономірно відображають отримані результати.

У розділі «**Аналіз і узагальнення результатів досліджень**» авторка підсумовує результати власних спостережень в співставленні з метою дослідження та поставленими завданнями. В розділі представлено детальне порівняння результатів власних досліджень з аналізом сучасних літературних джерел.

Висновки роботи повністю відповідають змісту дисертації, є науково обґрунтованими та статистично доведеними, відповідають меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації чіткі, сформульовані з урахуванням отриманих даних та можуть бути використаними для підвищення ефективності менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом.

Список використаних джерел оформлений згідно до вимог. Основна частина джерел сучасні, опубліковані в останні 3-5 років.

В **додатках** представлена важлива інформація щодо алгоритму менеджменту передчасно народжених дітей з ПЛГ та показників несприятливого перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей з РДС та перинтальною асфіксією, але на думку опонента ця інформація мала б бути представленою в розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень».

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта фактів академічного плагіату не виявлено. Робота відповідає принципам наукової доброчесності.

Зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи.

Критичних зауважень чи заперечень принципового характеру до дисертації немає. Робота містить деякі граматичні та орфографічні помилки, відсутні клінічні приклади, які могли б підкреслити як теоретичну, так і практичну значимість роботи. На думку опонента рисунки, присвячені демонстрації кореляційних зв'язків, не мають додаткового інформаційного навантаження і можуть бути видаленими. А інформація додатків Б та В мала б бути представленою в розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень». Але ці недоліки не мають впливу на якість та наукове значення дисертаційної роботи.

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

1. Існує наукова версія, що респіраторний дистрес-синдром і перинатальна асфіксія, можуть різним чином перешкоджати постнатальній адаптації новонароджених, і призводити як до тимчасової затримки зниження легеневого судинного опору (ознаки ПЛГ діагностують протягом 3-4 днів життя), так і до легеневого судинного захворювання з можливими несприятливими наслідками («ранньої ПЛГ», яку діагностують протягом 5-14 днів життя»). Чи не можуть бути представлені Вами діагностичні та прогностичні критерії способом розмежування цих типів патології? Якщо так, яким має бути патогенетичне обґрунтування цього?
2. В «Алгоритмі менеджменту передчасно народжених дітей з ПЛГ» (Додаток Б) відображені різні методи лікування дітей з персистуючою легеневою гіпертензією, але інформація практичних рекомендацій є більш обмеженою («рекомендується коригувати параметри ШВЛ в сторону підвищення PIP, PEEP, T_{ip} при традиційній ШВЛ, або подумати про перевод дитини на ВЧО ШВЛ; підвищення P_{aw}, F_r, ΔP, якщо дитина знаходиться на ВЧО ШВЛ»). Чому ви вирішили зосередитись саме на респіраторній підтримці? І чи маєте Ви на увазі виконання таких рекомендацій без урахування кислотно-лужного стану та попередньої респіраторної тактики?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

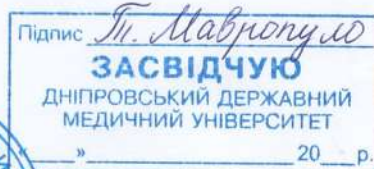
Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни на тему: «Диференційований підхід до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей», науковий керівник доктор медичних наук, професор Клименко Тетяна Михайлівна, є завершеною самостійною науково-дослідною працею, в якій обґрунтоване нове рішення актуальної задачі сучасної неонатальної практики - розробки алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистоючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

Дисертація Кононович Марії Ігорівни за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методологічного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року, її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії 3
та неонатології Дніпровського
державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Тетяна МАВРОПУЛО



Заступник секретаря,
к.біол.н., доцент
С.ЕГОРОВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:55:03 14.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук офіційного опонента Мавропуло Т.К. 1.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 11.4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук офіційного опонента Мавропуло Т.К. 1.pdf
Розмір файлу без підпису: 11.4 МБ

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

Підписувач: МАВРОПУЛО ТЕТЯНА КАРЛІВНА

П.І.Б.: МАВРОПУЛО ТЕТЯНА КАРЛІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2450216205

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:55:03
14.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000008FCCC6008F600904

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований