ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професора Полтавського державного медичного університету Похилька Валерія Івановича, на дисертаційну роботу PhD аспірантки кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту Харківського національного медичного університету Кононович Марії Ігорівни «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей», яку подану до захисту при Харківському національному медичному університеті з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Неонатологія»

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни є актуальною та важливою, як з теоретичної, так і практичної точки зору. Підвищення ефективності менеджменту диференціальної діагностики персистуючої легеневої гіпертензії (ПЛГ) у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромом (РДС) на підставі розробки алгоритмів діагностики й лікування легеневої гіпертензії привертає увагу клініцистів та науковців різних спеціальностей, а також неонатологів, що зараз є особливо актуальним при проведенні регіоналізації перинатальної служби в Україні.

У різних країнах світу рівень передчасних пологів коливається від 5 % до 18 %. В Україні цей показник знаходиться на рівні від 4,84 % до 5,68 %. Упродовж останніх років сучасні перинатальні технології дозволили значно покращити якість виходжування дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні та знизити кількість ускладнень. Однак, ПЛГ все ще залишається серйозною клінічною проблемою, яка призводить до розвитку ускладнень неонатального періоду.

Перехід від внутрішньоутробного життя до позаутробного – це найбільш складний фізіологічний процес адаптації новонародженого. Початок самостійного дихання призводить до радикальних змін не тільки з боку респіраторного тракту, а й в серцево-судинній системі, що пов'язано зі зміною тиску в порожнинах серця, напрямку шунтування крові на рівні фетальних комунікацій, а також з ремоделюванням порожнин серця та магістральних судин за рахунок зміни гемодинамічного навантаження. Частота народження дітей з відкритою артеріальною протокою (ВАП) обернено пропорційна гестаційному віку і масі тіла при народженні. 25 % новонароджених з масою тіла при народженні 1000-1500 г мають ВАП через 72 години життя і 70 % з них потребуватимуть її лікування. Крім цього передчасні пологи достовірно пов'язані з розвитком ПЛГ через виникнення дефіциту сурфактанту у вигляді РДС, впливу перинатальної асфіксії та знижених компенсаторних механізмів новонародженого до оксидантного стресу з подальшим розвитком ускладнень неонатального періоду.

Отже, поставлена здобувачем мета дисертаційної роботи, яка полягає в підвищенні ефективності менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей з перинатальною асфіксією та РДС 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, є актуальною та практично важливою для неонатальної практики.

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

Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених» (номер державної реєстрації 0122U000025).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження полягає у створенні науково-обґрунтованого алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ з урахуванням ультразвукових критеріїв легеневої гіпертензії, вивчення динаміки рівнів оксидантного стресу та зіставлення їх із показниками комплексної променевої оцінки легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією в гестаційному віці 26-34 тижні. Авторкою визначено та обґрунтовано на основі методу імуноферментного аналізу патогенетичну значущість 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі у формуванні ПЛГ, а також встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між показником оксидантного стресу та рівнем середнього тиску у легеневій артерії у передчасно народжених дітей з РДС та з перинатальною асфіксією в ранньому неонатальному періоді. Доведено, що асфіксія при народженні має обтяжуючий вплив на ступінь та перебіг легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС.

Вперше визначено діагностичні та прогностичні детермінанти розвитку та перебігу легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією, а також встановлено високий 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 ПЛГ: індексом Мура, індексом Шведеля, кардіоторакальним індексом, що дозволило дисертантці включити вищезазначені показники до алгоритму менеджменту легеневої гіпертензії.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Дисертаційна робота Кононович М. І. має практичну спрямованість.

Розроблений алгоритм диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей на підставі комплексної оцінки тяжкості легеневої гіпертензії, динаміки показника оксидантного стресу 8-гідрокси-2-

дезоксигуанозину в сечі, аналізу показників променевої діагностики та вибору тактики респіраторної підтримки. Отримані результати мають важливе практичне значення в інтенсивному веденні передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією. Визначення ступеня оксидантного стресу та рівня середнього тиску у легеневій артерії у передчасно народжених дітей дозволило скоригувати й індивідуалізувати тактику респіраторної підтримки при веденні недоношених новонароджених та покращити якість надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з РДС та перинатальною асфіксією.

Алгоритм підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей було впроваджено в клінічну практику неонатальних відділень: КНП «МПЦ» Харківської міської ради, м. Харків; КНП Харківської обласної ради «ОДКЛ №1», м. Харків; «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в педагогічний процес кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри педіатрії №1 та неонатології ХНМУ, кафедри педіатрії №3 та неонатології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ХНМУ.

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати дисертаційної роботи базуються на обстеженні 100 недоношених новонароджених, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії передчасно народжених дітей з терміном гестації 26-34 тижні. Для досліджень дисертанткою використовувались як традиційні, так і новітні методи, що відповідали поставленій меті та завданням роботи і забезпечили їх повну реалізацію.

Робота виконана на відповідному науково-методичному рівні, відповідає актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації,

відповідають поставленим завданням та відображають результати дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини і містить сучасні й актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати й висновки, отримані дисертанткою, вірогідними. Практичні рекомендації є корисними для практичної ланки охорони здоров'я та можуть бути впроваджені в діяльність лікувальних неонатальних закладів, та перинатальних центрів I-III рівнів.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 21.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», викладена державною мовою на 154 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, п'яти 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. Робота містить 25 таблиць та 30 рисунків.

Вступ написаний дисертанткою у відповідності до встановлених вимог, чітко і лаконічно. У ньому відображено актуальність теми наукового дослідження, новизну роботи, її зв'язок із темою планової наукової роботи Навчально-наукового інституту Харківського національного медичного університету. Мета і завдання в дисертації є актуальними та відповідають темі дисертації. У вступі також відображено теоретичне і практичне значення роботи, висвітлено особистий внесок автора та вказано, що робота була апробована на багатьох всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях і конгресах.

У розділі 1 (огляд літератури) автор проаналізувала сучасні літературні дані, що відображають проблеми та перспективи менеджменту ПЛГ у

передчасно народжених дітей. Розділ складається із 2 підрозділів, у яких висвітлено сучасні уявлення про патогенез та роль ПЛГ в перинатальній патології у передчасно народжених дітей. Окреслені погляди на проблеми та резерви ведення передчасно народжених дітей з хворобами оксидантного стресу. Розділ завершується коротким резюме, з якого логічно випливає необхідність проведених автором досліджень.

Наступні розділи присвячені результатам власних досліджень.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» представлено дизайн та етапи проведеної роботи, принципи формування груп обстежених дітей, методи дослідження з обґрунтуванням їхнього використання, методи статистичної обробки отриманих результатів. Використаний статистичний підхід дозволив дисертантці сформувати практичні рекомендації щодо алгоритму диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей на підставі комплексної оцінки тяжкості легеневої гіпертензії, динаміки показника оксидантного стресу 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі, аналізу показників променевої діагностики та вибору тактики респіраторної підтримки.

У розділі 3 представлено детальну клінічну характеристику дітей груп спостереження. Представлена характеристика показників персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених з перинатальною асфіксією та РДС, а також чинники, що детермінують виникнення ПЛГ різного ступеня у недоношених новонароджених у терміні гестації 26-34 тижні.

Значущими факторами ризику ПЛГ помірного та тяжкого ступеня у передчасно народжених дітей була: низька маса тіла при народженні (<1500 г), термін гестації нижче 30 тижнів, наявність прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої й АГ, плацентарна дисфункція у матері під час вагітності, асфіксія при народженні, низька оцінка за шкалою Апгар на 1-й (1-3 бали) та на 5-й хвилині (<7 балів) життя, розродження природним шляхом, невідповідність маси тіла і зросту дитини гестаційному віку, чоловіча стать.

На основі отриманих даних дисертантка також робить висновок, що перинатальна асфіксія при народженні сприяє дезадаптації кардіореспіраторної системи з подальшим підвищенням тиску в легеневій артерії та розвитком легеневої гіпертензії. При порівнянні груп дослідження в I групі в першу добу життя кількість випадків помірної легеневої гіпертензії була в 2,8 рази менше, ніж в II групі з перинатальною асфіксією; кількість випадків ПЛГ тяжкого ступеня – меншою в 3,5 рази. На 3-5 добу життя в II групі з перинатальною асфіксією кількість випадків помірної ПЛГ була в 7 разів більша, ніж у I групі дітей з РДС. Таким чином, на думку дослідниці, рівень mPAP у дітей з РДС та його динаміка залежать від впливу асфіксії, яка є чинником, що детермінує розвиток ПЛГ. Розділ складається з чотирьох підрозділів.

У шістьох підрозділах четвертого розділу 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.

У розділі дисертанткою виявлена пряма висока кореляційна залежність між mPAP та рівнем 8-OHdG у сечі передчасно народжених дітей обох груп в першу та на 3-5 добу життя. Величина 8-OHdG вказує на рівень оксидантного стресу при народженні, корелює із середнім тиском у легеневій артерії в новонароджених з РДС та у поєднанні з перинатальною асфіксією у ранньому неонатальному періоді й визначає тяжкість ПЛГ. Перинатальна асфіксія ускладнює перебіг РДС у передчасно народжених дітей за рахунок більш вираженої ПЛГ та вищого рівня оксидативного стресу. Величина 8-OHdG корелює з середнім тиском у легеневій артерії в новонароджених з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією у ранньому неонатальному періоді. Зниження рівня 8-OHdG у сечі в динаміці є сприятливою ознакою перебігу РДС, корелює зі зниженням середнього тиску у легеневій артерії та може використовуватись в клінічній практиці як один з показників для зміни

тактики респіраторної підтримки. Величина оксидантного стресу у передчасно народжених дітей також корелює з тривалістю респіраторної підтримки.

П'ятий розділ присвячений діагностичній значущості рентгенологічних показників в комплексній променевій оцінці ступеня ПЛГ та ступеню оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді. Проведене дисертанткою дослідження показало наявність сильного прямого кореляційного зв'язку 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. Це підтверджує попередні дослідження про доцільність проведення, окрім УЗД, рентгенологічного моніторингу легеневої гіпертензії та доцільність використання показника оксидантного стресу для визначення тяжкості та перебігу ПЛГ у передчасно народжених дітей.

Дослідниця в даному розділі робить висновок, що рівень 8-OHdG у сечі та його динаміка корелює з тяжкістю легеневої гіпертензії та кількістю годин респіраторної підтримки, що можна враховувати при веденні передчасно народжених дітей з РДС та з РДС у поєднанні з перинатальною асфіксією при народженні для вибору респіраторної підтримки, а зниження рівня 8-OHdG в сечі в динаміці є сприятливою прогностичною ознакою перебігу РДС з ПЛГ й може використовуватись для переводу дитини на інший вид респіраторної підтримки.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» детально і всебічно проаналізовані отримані результати з використанням сучасних літературних джерел та власних даних. З аналізу результатів випливають чіткі та обґрунтовані узагальнення згідно проведеного ROC-аналізу, ознаки, що свідчать про формування несприятливого перебігу ПЛГ: рівень 8-OHdG в сечі на 3-5 добу життя > 2,5 нг/мл; рівень mPAP в першу добу життя > 34 мм рт.ст; рівень mPAP на 3-5 добу життя > 31,9 мм рт.ст; індекс Мура в першу

добу життя > 42%; індекс Мура на 3-5 добу життя > 43%; індекс Шведеля в першу добу життя > 0,4 см; індекс Шведеля на 3-5 добу життя > 0,5 см; КТІ в першу добу життя > 60%; КТІ на 3-5 добу життя > 60%; індекс оксигенації в першу добу життя >16; індекс оксигенації на 3-5 добу життя > 8. Високу специфічність демонстрували ROC-криві для рівнів 8-OHdG в сечі та рентгенологічних індексів на 3-5 добу життя. Високу чутливість демонстрували ROC-криві для середнього тиску в легеневій артерії в першу та на 3-5 добу життя, індексу Мура в першу добу життя, індексу оксигенації на 3-5 добу життя.

Висновки роботи є об'єктивними та повністю випливають з отриманих у дисертації клінічних та лабораторних даних, розкривають мету та завдання роботи.

Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни, що виконана в Навчально науковому інституті Харківського національного медичного університету під керівництвом д. мед. н., професорки Клименко Тетяни Михайлівни, є самостійною науковою працею.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертації викладені у 5 наукових працях, 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.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових клінічних протоколів, настанов, алгоритмів щодо лікувальної тактики, підвищення ефективності менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей з асфіксією та РДС.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно із сучасними міжнародними і вітчизняними документами щодо медичних досліджень у дітей. Текст представлених матеріалів у дисертації Кононович Марії Ігорівни є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Текст дисертації перевірено на плагіат програмним засобом «UNICHEK». Рівень оригінальності роботи становить 84,5%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни заслуговує на загальну позитивну оцінку. В ході рецензування можна зазначити побажання, що не є принциповими та не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність. Так, представлений дизайн дослідження в розділі «Матеріали та методи дослідження» для більшої наглядності бажано подати у вигляді рисунка.

Не завадило б включити більшу кількість закладів охорони здоров'я для впровадження алгоритму диференціального підходу до лікувальної тактики ПЛГ, що дозволило б оцінити ефективність лікування та визначити персоналізовані ризики несприятливого перебігу ПЛГ і тим самим розширити коло професійного охоплення лікарів стосовно даного алгоритму в Україні.

Хотілося б, щоб скорочення (ПЛГ, РДС), які подані у дисертації були використані до всього тексту роботи. У роботі зустрічаються описи та стилістичні помилки, однак це не вплинуло на якість наукової роботи.

За результатами досліджень варто було б оформити галузеве нововведення, авторське право на твір або патент на корисну модель як

найвагомішого джерела інновації, що підвищило б практичну складову роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. На Вашу думку, які причини клініко-патологічних змін перебігу ПЛГ, РДС, БЛД у представленого в роботі контингенту дітей, що пов'язані з материнськими факторами ризику, а також – які з них є найбільш актуальними.
2. Згідно проведеного Вами дослідження, в групі дітей з РДС, перинатальною асфіксією достовірно на 3-5 добу життя підвищувалось значення mPAP (середній тиск у легеневій артерії). Розкрийте патогенетичні механізми таких змін.
3. Охарактеризуйте, за результатами Вашого дослідження, значущість динаміки рівнів 8-OHdG (8-гідроксид-2-дезоксигуанозину) в сечі передчасно народжених дітей з ПЛГ та окресліть їх прогностичну цінність.
4. Скажіть, будь ласка, чи оцінювали Ви альвеолярно-артеріальний градієнт кисню у пацієнтів з ПЛГ, оскільки при його зниженні збільшується вентиляційно-перфузійне співвідношення. Адже саме цей показник допомагає відрізнити гіповентиляцію від інших причин гіпоксемії та оцінити тяжкість легеневого захворювання при ШВЛ.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Кононович Марії Ігорівни «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей», виконана у Навчально-науковому інституті Харківського національного медичного університету, є завершеним дослідженням, в якому представлено інноваційне рішення сучасної неонатології – підвищення ефективності менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей з асфіксією та респіраторним дистрес-синдромомом 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.

В дисертації Кононович Марії Ігорівни відсутні ознаки академічної недоброчесності, робота відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у 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 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Кононович Марія Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Неонатологія».

Офіційний опонент:

проректор ЗВО з науково-педагогічної
та виховної роботи Полтавського державного
медичного університету,
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор **Валерій ПОХИЛЬКО**

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет
Ідентифікаційний код 4[illegible]
м. Полтава

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Вчений секретар
_____
«___» _____ 20___ р.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:38:39 21.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук офіційного опонента Похилька В.І..pdf
Розмір файлу з підписом: 7.5 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук офіційного опонента Похилька В.І..pdf
Розмір файлу без підпису: 7.5 МБ

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

Підписувач: ПОХИЛЬКО ВАЛЕРІЙ ІВАНОВИЧ
П.І.Б.: ПОХИЛЬКО ВАЛЕРІЙ ІВАНОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2349104931
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:38:38 21.08.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000002E9AC0000C054B04
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