

ВІДГУК

офіційного опонента, заступниці директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», член-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професорки **Знаменської Тетяни Костянтинівни** 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.

Виходжування передчасно народжених дітей з дуже низькою та надзвичайно низькою масою тіла є важливим питанням сучасної перинатології, неонатології та педіатрії. Відомо, що під час передчасного народження під впливом перинатальної асфіксії та знижених компенсаторних здібностей дитини до оксидантного стресу через відкриту артеріальну протоку, дефіцит сурфактанту та розвиток респіраторного дистрес-синдрому (РДС) поступово формується у недоношеної дитини персистуюча легенева гіпертензія (ПЛГ).

Поширеність ПЛГ у світі складає в середньому 1,9 випадків на 1000 новонароджених, а рівень летальності за останні 10 років є стабільно високим, та складає від 4% до 33%. Питання клінічного поліморфізму та діагностичних підходів до ПЛГ залишається недостатньо вивченим у сучасній неонатології. Чверть немовлят з ПЛГ, які виходжувались у відділеннях інтенсивної терапії, мають довгострокові наслідки у вигляді нервово-психічних, слухових та зорових порушень.

Експериментальні дослідження останніх років встановили присутність маркерів окисного пошкодження тканин у генетичних та хімічних моделях

ПЛГ, тобто невід'ємний зв'язок оксидантного стресу з розвитком ПЛГ. Такими біомаркерами є продукти окислювального пошкодження білків, ліпідів та нуклеотидів, що можуть визначатися в крові, сечі, спинномозковій та амніотичній рідині. 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) відноситься до біомаркерів пошкодження нуклеотидів, визначається в сечі, та є найбільш чутливим до оксидантного стресу у передчасно народжених дітей. Тобто, використання 8-OHdG в сечі як маркера оксидантного стресу у передчасно народжених дітей з РДС та перинатальною асфіксією є логічно обґрунтованим, а резервом зниження летальності є розробка диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ з урахуванням вираженості та динаміки оксидантного стресу.

Метою дослідження, проведеного Кононович М.І., стало 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. Мета відповідає основному змісту дисертації, назві роботи та поставленим завданням дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Вивчення особливостей перебігу хвороб оксидативного стресу у новонароджених», номер державної реєстрації 0122U000025. Робота виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Клименко Т.М.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження обґрунтована, виходячи з актуальності проведеного дослідження, і полягає в створенні алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої

легеневої гіпертензії 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.

Використовуючи метод імуноферментного аналізу, авторкою 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 респіраторним дистрес-синдромом у поєднанні 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 респіраторним дистрес-синдромом. Встановлено, що зниження рівнів 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі на 3-5 добу життя є прогностичною ознакою сприятливого перебігу персистуючої легеневої гіпертензії. Вперше 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.

Вперше 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 персистуючої легеневої гіпертензії: індексом Мура, індексом Шведеля, кардіоторакальним індексом, що дозволяє включити вищезазначені показники до алгоритму менеджменту легеневої гіпертензії.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що в рамках дослідження було розроблено алгоритм диференційованого

підходу до менеджменту персистоючої 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. Отримані результати мають важливе практичне значення при веденні передчасно народжених дітей з тяжкою перинатальною патологією, особливо у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених та передчасно народжених. Використання розробленого алгоритму дозволяє скоригувати та індивідуалізувати тактику респіраторної підтримки та покращити якість надання медичної допомоги передчасно народженим дітям.

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

Дисертаційну роботу виконано методологічно правильно. Результати дослідження обумовлені вивченням достатньої кількості клінічних, лабораторних і інструментальних показників наявності та тяжкості персистоючої легеневої гіпертензії. Проведено комплексне обстеження 100 передчасно народжених дітей в терміні гестації 26-34 тижні із урахуванням вимог, норм та основних положень з питань етики. Були використані сучасні методи дослідження, що відповідали поставленій меті та завданням роботи і забезпечили їх повну реалізацію. Статистична обробка отриманих даних виконана на засадах доказової медицини і містить сучасні й актуальні для

дослідження методи, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки. Таким чином, отримані дані та подані до захисту положення, висновки і практичні рекомендації можна вважати науково обґрунтованими і достовірними. Практичні рекомендації можуть бути впроваджені в діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та обсяг роботи.

Матеріали дисертації повністю висвітлено в друкованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 1 – статей 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.

Оцінка наукової, літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Дисертаційна робота Кононович Марії Ігорівни написана українською мовою, науковим стилем. Об'єм роботи складає 154 сторінки друкованого тексту, 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. Робота містить 25 таблиць та 30 рисунків.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

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

В **анотації** у стислому викладі представлено інформацію щодо теми і змісту дисертації з наведенням найважливіших результатів дослідження, які в достатньому обсязі відтворюють матеріали і положення роботи.

У **вступі** Кононович М.І. обґрунтовано актуальність обраної теми, зв'язок роботи з темою науково-дослідної роботи кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти. Чітко сформульовані мета та завдання дослідження, що відповідають обраній темі дисертації. Відображено об'єкт, предмет та методи дослідження. Сформульовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, перераховано основні публікації за результатами дослідження, та їх апробація на науково-практичних конференціях, надані положення по структурі та обсягу дисертації.

Перший розділ (огляд літератури) присвячено аналізу даних сучасної науково-медичної літератури, та відображено проблеми та перспективи менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей. Розділ складається із 2 підрозділів. В першому підрозділі висвітлено сучасні уявлення про патогенез та роль ПЛГ в перинатальній патології у передчасно народжених дітей. В другому підрозділі проаналізовано проблеми та резерви ведення передчасно народжених дітей з хворобами оксидантного стресу. Розділ завершується резюме, в якому логічно обґрунтована необхідність проведених автором досліджень.

Слід зазначити, що більшість наведених літературних джерел датовані останніми п'ятьма роками (2018-2022), 201 посилання (97%) – є англійськими, що підкреслює надзвичайну актуальність проблеми, яка вивчається. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання здобувачем нагальних питань обраної теми.

У **другому розділі «Матеріали та методи дослідження»** наведено чітку характеристику та принципи формування груп обстежених хворих, подано критерії включення та виключення, представлено дизайн та етапи дослідження. Описано методи дослідження з обґрунтуванням їхнього використання. Достатньо уваги надано статистичній обробці даних з поясненням вибору окремих методів, що дозволило дисертантці сформувати

алгоритм диференційованого підходу до менеджменту ПЛГ у передчасно народжених дітей.

У третьому розділі представлено характеристику показників персистоючої легеневої гіпертензії та чинники, що детермінують виникнення ПЛГ різного ступеню у недоношених новонароджених у терміні гестації 26-34 тижні. Здобувачка надає дані, що значущими факторами ризику ПЛГ помірного та тяжкого ступеня у передчасно народжених дітей були: низька маса тіла при народженні (<1500 г), народження в терміні гестації <30 тижнів, перебіг вагітності на фоні прееклампсії середньої тяжкості/тяжкої, артеріальної гіпертензії, плацентарної дисфункції. Також факторами ризику є перинатальна асфіксія, 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.

Дисертанткою встановлено, що при порівнянні груп дослідження, в I групі в першу добу життя, кількість випадків помірної легеневої гіпертензії складало в 2,8 разів менше, ніж в II групі з перинатальною асфіксією; кількість випадків ПЛГ тяжкого ступеня – в 3,5 рази менше. На 3-5 добу життя в II групі з перинатальною асфіксією кількість випадків помірної ПЛГ було в 7 разів більше ніж у I групі дітей з РДС; а кількість випадків тяжкої – в 20 разів. Таким чином, рівень mPAP у дітей з РДС, та його динаміка залежать від впливу асфіксії, яка є чинником, що детермінує розвиток персистоючої легеневої гіпертензії.

Серед гендерних особливостей було виявлено, що в обох групах в першу добу життя серед хлопчиків кількість випадків ПЛГ помірного ступеня перевищувала в 3 рази, а випадків тяжкої ПЛГ – в 3,5 рази. 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. Тобто, гендерні особливості динаміки mPAP в першу та на 3-5 добу життя вказують на знижену адаптивність чоловічої статі до ПЛГ.

Детальний збір акушерського анамнезу матері та аналіз клініко-анамнестичних даних передчасно народженої дитини є інформативними інструментами для прогнозу перебігу персистоючої легеневої гіпертензії в новонароджених.

В четвертому розділі, що складається із шести підрозділів, здобувачкою 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.

Дисертанткою встановлено пряму високу кореляційну залежність між середнім тиском у легеневій артерії та рівнем 8-OHdG у сечі передчасно народжених дітей обох груп в першу та на 3-5 добу життя. Величина ОС у передчасно народжених дітей корелює з тривалістю респіраторної підтримки. Тобто, чим менша динаміка зниження ОС на 3-5 добу життя, тим триваліша респіраторна підтримка потрібна дитині до встановлення самостійного дихання.

Аналіз діагностичних та прогностичних коефіцієнтів тактики респіраторної підтримки показав, що тривала ВЧО (> 48 годин) та традиційна ШВЛ (> 72 годин), або якщо нШВЛ/CPAP не задовольняє потребу в респіраторній підтримці дитини є несприятливими ознаками для перебігу персистоючої легеневої гіпертензії та можуть використовуватись в клінічній практиці як показники тяжкості ПЛГ та предиктори розвитку ускладнень неонатального періоду.

Слід зазначити, що, за отриманими Кононович М.І. результатами, динаміка зниження рівню 8-OHdG в сечі передчасно народжених дітей корелює з тривалістю респіраторної підтримки. Тобто, зниження рівня 8-OHdG у сечі в динаміці є сприятливою ознакою ($I=6,39$) перебігу РДС, корелює за зниженням середнього тиску у легеневій артерії та може

використовуватись в клінічній практиці як один з показників для зміни тактики респіраторної підтримки.

Розділ добре проілюстровано, приведені висновки логічні, підтверджуються методами статистичного опрацювання.

В п'ятому розділі висвітлено діагностичну значущість інформативних рентгенологічних показників для комплексної променевої оцінки ступеня ПЛГ та виразності оксидантного стресу в ранньому неонатальному періоді. Встановлено сильний прямий 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.

Додатковим набутком даного розділу є висновок про доцільність рентгенологічного контролю легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» наведено критичний аналіз отриманих результатів. Автор співвідносить результати власних досліджень з роботами як вітчизняних, так і іноземних авторів. Проведений аналітичний огляд отриманих результатів дозволив Кононович М.І. відокремити основні наукові результати проведеного дослідження.

Здобутком даного розділу є виявлення ознак, за допомогою ROC-аналізу, що свідчать про формування несприятливого перебігу ПЛГ та створення алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей.

Загалом, основні положення, висновки і практичні рекомендації роботи є науково обґрунтованими, відповідають меті і завданням дослідження і логічно випливають з результатів проведеної роботи. Практичні рекомендації чіткі та можуть бути використані лікарем-неонатологом в роботі.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності. Так, за результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Кононович М.І., а всі інші цитовані наукові дані підтримані посиланнями на їх авторів і джерела інформації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати даної дисертаційної роботи впроваджено в практичну охорону здоров'я – роботу лікувальних закладів України. Вони заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність та навчальний процес підготовки лікарів- неонатологів.

Зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи.

Представлена для аналізу дисертаційна робота Кононович М.І., виконана під керівництвом д.мед.н., професорки Клименко Т.М., є актуальним дослідженням, проведеним з використанням сучасних методів. Дисертація є самостійною науковою працею, яка представляє теоретичний, клінічний і практичний інтерес. Обсяг матеріалу і методичний рівень дослідження відповідають поставленим завданням, а отримані висновки в достатній мірі аргументовані клінічним матеріалом, достовірною статистичною обробкою, масивом графічної візуалізації у вигляді табличних даних і малюнків. Текст дисертації викладений українською літературною мовою, хоча й зустрічаються нечисельні стилістичні та граматичні помилки.

Робота загалом оцінюється позитивно. Висловлені в ході опоненції зауваження не мають принципового значення і не впливають на загальне позитивне враження від роботи. Однак, слід визначити окремі недоліки:

1. Додатки Б і В краще б було винести у відповідні розділи роботи.

2. Більш ретельніший опис клінічної характеристики дітей обстежених груп.

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

1. У розділі 2 зазначено визначення індексу оксигенації у дітей обстежених груп. Як він змінюється при ПЛГ (за даними літератури) і чому саме. Які значення цього показника були у дітей Вашого дослідження, як Ви його інтерпретували?
2. Кому саме у Вашому дослідженні призначалось ВЧО? Показання, групи включення, виключення?
3. Оскільки Ви діагностували у дітей груп обстеження БЛД, коли саме це відбувалось? Чи було катамнестичне спостереження дітей? Якщо так, розкажіть про це більш детальноше.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Кононович Марії Ігорівни «Диференційований підхід до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей» є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання сучасної неонатології щодо розробки алгоритму диференційованого підходу до менеджменту персистуючої легеневої гіпертензії у передчасно народжених дітей. Робота має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 228 «Педіатрія», спеціалізації «Неонатологія». Основні наукові результати роботи висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота 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 МОН України №40 від 12.01.2017.

Кононович М.І. має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Неонатологія».

Офіційний опонент:

заступник директора
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
ім. академіка О.М. Лук'янової»
НАМН України,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ:
Тетяна ЗНАМЕНСЬКА
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ



В.В. Бражук П.В.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:15:06 14.08.2023

Назва файлу з підписом: відгук для Кононович М.І._проф.Знаменська Т.К..pdf.xml
Розмір файлу з підписом: 17.1 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: відгук для Кононович М.І._проф.Знаменська Т.К..pdf
Розмір файлу без підпису: 20.1 МБ

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

Підписувач: ЗНАМЕНЬСКА ТЕТЯНА КОСТЯНТИНІВНА

П.І.Б.: ЗНАМЕНЬСКА ТЕТЯНА КОСТЯНТИНІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2135306348

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:15:04
14.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000686E150164EE5204

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис XML-файла (XAdES)

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

Сертифікат: Кваліфікований