

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора мед. наук, професора БОГМАТ Людмили Феодосіївни на дисертаційну роботу БОЙЧЕНКО Альони Дмитрівни «Серцево-судинні розлади перинатального періоду: ризики та механізми розвитку, рання діагностика, прогнозування перебігу», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом педіатрія - 14.01.10

Останні десятиріччя ознаменовані значною поширеністю серцево-судинних захворювань та їх вкладом в структуру смертності дорослого населення не тільки нашої країни, але також і високорозвинутих країн Європи і світу. Серед дитячої популяції спостерігається також значне підвищення поширеності серцево-судинних розладів, особливо в пубертатному віці. Доведено, що основою для розвитку більшості з них є ті порушення, які формуються ще на етапах неонатального періоду. Разом із тим, питання ранньої діагностики і прогнозу перебігу серцево-судинних розладів, які виникають в неонатальному періоді, їх подальший розвиток із прогресуванням міокардіальної дисфункції у дітей залишаються не повністю з'ясованими і вимагають подальшого уточнення.

Саме тому, дисертаційна робота, яка ставить за мету - оптимізацію ранньої діагностики, прогнозування перебігу серцево-судинних розладів перинатального періоду у новонароджених на підставі вивчення провідних механізмів розвитку, морфофункціональних особливостей серцево-судинної системи, стану фетальних комунікацій, з урахуванням поліморфізму генів - кандидатів розвитку патології серцево-судинної системи; рівнів лактатдегідрогенази та глутамілтрансферази - є актуальною, теоретично і практично значущою.

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри педіатрії № 1 та неонатології і загальної НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах) (№ держ. реєстрації 0114U003393).

В результаті проведених досліджень автором здійснено концептуально комплексне вирішення однієї з актуальних проблем сучасної педіатрії, а саме наукове обґрунтування шляхів вдосконалення ранньої діагностики міокардіальної дисфункції у новонароджених із груп перинатального ризику в неонатальний період, а також прогнозування перебігу серцево-судинних розладів перинатального періоду у доношених та передчасно народжених дітей на підставі визначення факторів ризику їх розвитку.

Уперше, в результаті проведеного ультразвукового скринінгу стану серцево-судинної системи з поглибленою комплексною оцінкою морфофункціональних показників, розроблено нормативні показники серцево-судинної системи новонароджених в неонатальний період та їх динаміка в катамнезі 1, 3, 6, 12 та 18 місяців біологічного віку. На їх основі та за результатами спектральної та тканинної доплерографії розроблено критерії діагностики серцево-судинних розладів, а саме міокардіальної дисфункції, легеневої гіпертензії новонароджених, гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у новонароджених груп перинатального ризику.

Визначено також нормативні значення швидкісних та часових параметрів руху фіброзних кілець мітрального та трікуспідального клапанів у здорових новонароджених у ранній неонатальний період. Обґрунтовано доцільність динамічного ультразвукового моніторингу стану систолічної та методом «подвійного» доплера діастолічної функцій шлуночків серця у новонароджених з груп перинатального ризику.

Розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку міокардіальної дисфункції у новонароджених та дітей першого року життя з груп перинатального ризику за результатами визначення генотипів поліморфізму генів-кандидатів розвитку патології серцево-судинної системи.

Шляхом комплексної оцінки ДЕХОКГ-параметрів, біохімічних маркерів (рівнів ЛДГ та ГГТ) та поліморфних варіантів C786T в гені

ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), T58C в гені мітохондріальної супероксидисмутази (MnSOD2) та Ser49Gly в гені β -1 адренорецептора (ADRB1) удосконалено та систематизовано підхід до діагностики серцево-судинних розладів у новонароджених. Визначено також ехокардіографічні критерії, що асоціюються із поліморфізмом генів eNOS, MnSOD2 та ADRB1.

Удосконалено комплексну оцінку ультразвукових та клінічних критеріїв гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки та показання до хірургічної її корекції у передчасно народжених дітей.

Проведено узагальнення УЗ-ознак морфологічної і функціональної оцінки відкритого овального вікна та диференційованого підходу щодо його спостереження у доношених та передчасно народжених дітей з груп перинатального ризику, простежено динаміку його закриття у новонароджених досліджуваних груп.

Наукова новизна одержаних результатів підтверджена трьома Деклараційними патентами України на корисну модель та Авторським свідоцтвом.

Практичне значення. Результати роботи дають можливість діагностувати серцево-судинні розлади новонароджених на доклінічному етапі, враховуючи порушення систолічної та діастолічної функцій шлуночків серця, які одержано методом «подвійного» доплера, в поєднанні з порушеннями рівнів ЛДГ та ГГТ, а також із наявністю поліморфізму генів-кандидатів розвитку серцево-судинних захворювань.

Розроблено «Опитувальник сімейного анамнезу кардіологічного профілю для батьків новонародженої дитини», як додаток до карти розвитку новонародженого, який дозволяє, в сукупності з даними ЕхоКГ, визначити ступінь ризику новонародженого щодо розвитку серцево-судинних розладів.

Дисертація представлена у вигляді рукопису, викладена українською мовою на 453 сторінках друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, 6 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів

дослідження, висновки і практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 363 найменування з них 93 кирилицею та 270 - латиницею. В роботі фактичний матеріал зосереджено в 90 таблицях та в 59 рисунках, приведено також 5 клінічних спостережень, що підтверджують висновки автора.

У *вступі* дисертант характеризує невирішені питання та існуючі проблеми щодо діагностики та прогнозування серцево-судинних порушень у новонароджених, особливо груп перинатального ризику. Визначає актуальність проблеми, формулює мету і завдання досліджень, характеристику наукової новизни одержаних результатів та їх практичне значення.

Огляд літератури добре структурований і в ньому виділено окремі підрозділи, що характеризують суть тих питань, на яких буде зосереджено основну увагу дисертанта, а також виділено ті питання, які необхідно вирішити в даній роботі. Основні джерела використаної літератури (дві третини) зарубіжні. Їх аналіз підтвердив актуальність виконання роботи саме у визначеному автором напрямку.

В *розділі 2* автор характеризує об'єкт і методи дослідження, кожна група з яких також представлена в окремому підрозділі. Особливе місце в цьому розділі виділено характеристиці статистичних методів дослідження, які використовувались в даній роботі. Їх вибір і інтерпретація одержаних результатів підтвердили високий рівень доказовості, а також прогностичної значущості окремих категорій показників, що вивчалися.

Клінічна характеристика новонароджених в досліджуваних підгрупах представлена в *розділі 3*. В окремих підрозділах надано особливості акушерського і перинатального анамнезу та клініко-функціональну характеристику серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей, у новонароджених, що перенесли асфіксію, у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку та у

здорових доношених новонароджених від матерів із екстрагенітальною патологією.

У розширеному висновку до цього розділу представлено особливості клінічних проявів серцево-судинних порушень у новонароджених досліджуваних груп, а також фактори, що сприяють розвитку цих порушень. Наведено також список публікацій автора, в яких висвітлено ці питання.

Особливої уваги заслуговує *розділ 4*, який присвячено характеристиці стану серцево-судинної системи здорових новонароджених та дітей із груп перинатального ризику в неонатальний період та в катамнезі (по результатах інструментальних методів дослідження).

Дисертант окремими підрозділами представила гемодинамічну характеристику серцево-судинної системи у здорових новонароджених, зокрема становлення систолічної та діастолічної функцій лівого та правого шлуночків серця, особливості морфофункціонального стану та процесів адаптації серцево-судинної системи у передчасно народжених дітей у неонатальний період та у дітей із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою, а також у дітей із асфіксією при народженні.

Особливу увагу автор приділив диференційній діагностиці відкритого овального вікна та вторинного дефекту міжпередсердної перегородки у новонароджених у ранній неонатальний період, а також оцінці стану серцево-судинної системи у досліджуваних дітей в катамнезі

Значна увага автора зосереджена також на питаннях діагностики гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей. Одержані результати дозволили автору розробити алгоритм діагностики та ведення новонароджених з відкритою артеріальною протокою (ВАП). Клінічне спостереження підтверджує висновки автора.

У заключному підрозділі автором представлено схематично, у вигляді алгоритмів, механізми реалізації розвитку серцево-судинних розладів у

новонароджених досліджуваних категорій, що досить важливо для подальшого їх спостереження.

У розділі 5 дисертант представила результати дослідження клітинного енергодефіциту у формуванні функціональних розладів міокарда у новонароджених із груп перинатального ризику за даними дослідження рівня двох ферментів, а саме лактатдегідрогенази (ЛДГ) та γ -глутамілтрансферази (ГГТ).

Автором показано, що рівень ферментів суттєво змінюється в залежності від стану новонародженого та впливає на показники гемодинаміки.

Висновки до цього розділу необхідно було б представити більш узагальнюючими, а результати порівняти з даними інших дослідників, а не повторювати виявлені кореляційні зв'язки.

Розділ 6 присвячено питанням прогнозування індивідуального ризику формування міокардіальної дисфункції та серцево-судинних порушень у дітей із груп перинатального ризику на першому році життя.

В цьому розділі для кожної із досліджуваних груп дітей аналізуються асоціації генів кандидатів розвитку серцевих порушень (ендотеліальна синтаза оксиду азоту, мітохондріальна супероксидисмутаза та $\beta 1$ -адренорецептор) із клініко-інструментальними змінами серцево-судинної системи новонароджених та формуванням дисфункції міокарда в перинатальний період у дітей груп перинатального ризику.

Окремим підрозділом автор представила теоретичне обґрунтування моделі прогнозу розвитку серцево-судинних порушень у новонароджених груп перинатального ризику на перспективу до одного року.

Підтвердженням основних положень даного розділу є клінічне спостереження дитини з відкритою артеріальною протокою та з відкритим овальним вікном, тяжкими ураженнями ЦНС і вродженою пневмонією (клінічне спостереження 4) та дитини, яка перенесла тяжку асфіксію (клінічне спостереження 5).

У розширеному висновку до цього розділу автор наголошує на необхідності тісної співпраці неонатологів і кардіологів для ведення дітей із прогнозом розвитку порушень міокарда і серцево-судинної патології, а ДЕХОКГ-маркери функціонального стану міокарда вважати основним прогнозуючим елементом.

Розділ 7 присвячено результатам катamnестичного спостереження з оцінкою динаміки змін стану серцево-судинної системи у дітей груп спостереження.

Динамічне спостереження в катamnезі новонароджених із міокардіальною дисфункцією досліджуваних груп дозволило автору представити у вигляді алгоритму механізми реалізації розвитку серцево-судинних розладів у передчасно народжених дітей, у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та у дітей після перенесеної асфіксії під час пологів.

Висновки дисертації відповідають на поставлені завдання, сформульовані чітко.

Автореферат відповідає змісту дисертації, написаний відповідно до вимог, що пред'являються до його написання.

Результати роботи широко представлені науково-медичній спільноті на конференціях різного рівня, конгресах і з'їздах як нашої країни, так і за її межами.

Матеріали дисертації опубліковано в 36 наукових працях, з них 23 статті (19-у фахових виданнях України, 4-за кордоном), 4 - одноосібно.

Пріоритетність досліджень підтверджено 3 деклараційними патентами України та Авторським свідоцтвом.

Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я проводилось в семи регіонах України, а саме: в Харківській, Чернівецькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Вінницькій, Полтавській та Львівській областях (в перинатальних центрах та обласних дитячих лікарнях).

Результати дисертаційної роботи включено також до навчальних програм студентів, лікарів-інтернів кафедри педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету, а також включено в програми на курсах тематичного удосконалення за напрямом «Неонатальна кардіологія».

В роботі повністю реалізована мета і виконані всі поставлені завдання із використанням сучасних, адекватних поставленим задачам, методів досліджень.

Зауваження, які виникли в ході рецензування, не принципові, на основні характеристики роботи - її актуальність, теоретичну і практичну значущість - не впливають. Принципових зауважень немає.

Виникло ряд питань, на які необхідно одержати відповідь.

1. Чим можна пояснити гірші показники адаптивних можливостей серцево-судинної системи дітей із симетричним варіантом ЗВУР ?
2. Що дає нам, з практичної або теоретичної точок зору, розподіл дітей на три кластери (за основними гемодинамічними показниками) ?
3. Як довго зберігаються порушення ферментних систем (лактатдегідрогенази та у-глутамінтрансферази) у дітей досліджуваних груп?
4. Які з факторів є найбільш значущими у формуванні міокардіальної дисфункції у новонароджених? Чи є вони універсальними для усіх досліджуваних груп дітей?

Висновок. Дисертаційна робота БОЙЧЕНКО Альони Дмитрівни «Серцево-судинні розлади перинатального періоду: ризики та механізми розвитку, рання діагностика, прогнозування перебігу» є завершеним науковим дослідженням, в якому розроблена і представлена наукова концепція щодо оптимізації ранньої діагностики, прогнозування перебігу серцево-судинних розладів перинатального періоду у доношених новонароджених та передчасно народжених дітей на підставі вивчення морфофункціональних особливостей серцево-судинної системи, стану фетальних комунікацій, з урахуванням поліморфізму генів-кандидатів розвитку патології серцево-судинної системи та ферментів

енергодефіциту міокарда - для вирішення однієї з актуальних проблем педіатрії - попередження прогресування серцево-судинних порушень у новонароджених із формуванням тяжких ускладнень у більш старшому дитячому віці.

За актуальністю, об'ємом і глибиною проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним їх значенням дисертація «Серцево-судинні розлади перинатального періоду: ризики і механізми розвитку, діагностика, прогнозування перебігу» повністю відповідає вимогам п.10 постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р № 567 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор – Бойченко Альона Дмитрівна - заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Зав.відділом кардіоревматології

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,

д-р мед.наук, професор

Л.Богмат

Л.Богмат



*Відгук надійшов
до редакції 02.08.18р.*