

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Клименко Т.М. на дисертаційну роботу аспіранта кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету **Іванової Євгенії Володимирівни «Прогнозування неонатальних аритмій з урахуванням даних добового моніторингу ЕКГ та рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну»**, яка подана до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.007 ХНМУ, що утворена наказом МОН України № 1502 від 04.12.2020 року на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 (Медицина) за спеціальністю **228 «Педіатрія»**, спеціалізація **«Педіатрія»**

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Іванової Євгенії Володимирівни «Прогнозування неонатальних аритмій з урахуванням даних добового моніторингу ЕКГ та рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну» присвячена актуальній проблемі педіатрії – підвищенню ефективності надання допомоги новонародженим з серцево-судинними розладами шляхом прогнозування неонатальних аритмій на підставі діагностично значущих показників добового моніторингу електрокардіографії, рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну та факторів ризику в ранньому неонатальному періоді. Актуальність теми дисертації обумовлена тим, що новонароджені з перинатальною патологією, або передчасно народжені діти, мають високі показники захворюваності і смертності. Народження дитини із перинатальною патологією продовжує залишатися головною проблемою в акушерстві та неонатології, оскільки пов'язано з високою смертністю, дорогими методами невідкладної допомоги та виходжування новонароджених, а в подальшому становить основу захворюваності та інвалідності серед дитячого населення. Серед патологічних станів передчасно народжених новонароджених провідне місце займають асфіксія та гіпоксичне ураження центральної нервової системи, респіраторний дистрес синдром (РДС), сепсис та ін. Ураження серцево-

судинної системи (ССС) більше ніж у 40% випадків зустрічаються у дітей, які перенесли внутрішньоутробну або перинатальну гіпоксію. В основі несприятливого впливу на ССС перинатальної гіпоксії та асфіксії при народженні лежать порушення нейрогуморальної регуляції, енергетичне виснаження кардіоміцитів, вогнищева дистрофія міокарда, які призводять до руйнівних процесів в клітинах синусового вузла та інших відділах провідної системи серця. Діагностика порушення ритму серця та провідності потребує поглибленого вивчення у дітей періоду новонародженості, адже деякі з них є транзиторними і доброякісними, проте, інші можуть бути загрозливими щодо стану здоров'я новонародженої дитини і привести до несприятливих наслідків.

Досягнення новітніх медичних технологій в неонатології надало особливої актуальності підвищення ефективності менеджменту дітей з асфіксією і респіраторним дистрес-синдромом для підвищення якості їх життя. Неонатальний період є найбільш критичним віковим періодом у житті людини за рахунок фундаментальних морфо-функціональних змін, що відбуваються з переходом до постнатального життя. Одразу після народження в організмі новонародженої дитини спрацьовує каскад компенсаторно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на адаптацію до умов позаутробного життя, і основою цих змін є перебудова саме системи кровообігу. Саме тому можна вважати надзвичайно актуальною й обґрунтованою дисертаційну роботу по розробці нових та удосконалення існуючих діагностичних алгоритмів, що дозволяє зменшити ризик формування хронічних захворювань та підвищити якість життя в подальшому. Сьогодні є відомим ряд біохімічних маркерів, асоційованих з різними патофізіологічними процесами в міокарді. Вектор сучасної науки направлений на узагальнення науково-практичної інформації з клінічної характеристики та застосування біохімічних маркерів при ураженні міокарда. В даний час серед маркерів ураження міокарда найбільш часто використовують визначення рівнів серцевих тропонінів та КФК-МВ. Проте підвищення цих маркерів відбувається лише через кілька годин від початку дії гіпоксичного фактора на серцевий м'яз, що робить вкрай необхідним проведення пошуку більш

ранніх діагностично значимих маркерів ураження міокарда. Тому дисертаційна робота Іванової Євгенії Володимирівни є актуальною і викликає не тільки науковий, але й практичний інтерес.

Таким чином, проблема порушень ритму та провідності у новонароджених є актуальною та потребує прогнозування розвитку, вчасної ранньої діагностики та подальшого моніторингу.

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

Робота Іванової Є.В. є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 та неонатології, виконаної у межах комплексної НДР кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (державний реєстраційний номер 0114U003393).

Наукова новизна отриманих результатів.

На основі проведених досліджень вперше в Україні вперше створено та впроваджено спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії на підставі визначення рівнів біохімічних маркерів ураження міокарда (копептіну та ішемію-модифікованого альбуміну) та даних добового моніторингу електрокардіограми з характеристикою основних параметрів електричної активності серця. Дисертантом було уперше запропоновано оригінальну науково обґрунтовану модель математичного прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період з урахуванням показників електричної активності серця у сукупності з визначенням рівнів копептіну.

Автором доповнено дані щодо структури аритмій у новонароджених в залежності від гестаційної зрілості та впливу асфіксії при народженні.

Вдосконалена концепція оптимізації прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період на підставі дослідження параметрів електричної активності

міокарду, варіабельності серцевого ритму, параметрів ехокардіографії, стану центральної гемодинаміки та визначення тропоніну I, копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну.

Здобувачем встановлено зв'язок копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну з показниками метаболічної складової, електролітного стану та специфічними і неспецифічними біохімічними маркерами стану ССС у новонароджених з аритміями.

Дисертантом поглиблено уявлення щодо важливих механізмів формування порушень серцевого ритму у новонароджених шляхом отриманих залежностей змін електрофізіологічного стану міокарда від рівнів копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну у новонароджених з аритміями, в залежності від гестаційної зрілості та впливу перенесеної асфіксії. Визначено вагомі порушення стану електричної активності міокарду, вегетативної регуляції серцевого ритму у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії. Здобувачем встановлено, що саме розвиток важких метаболічних розладів та клітинного енергодефіциту призводить до формування розладів електричної систоли шлуночків серця та пригнічення загальної варіабельності серцевого ритму з найбільш вагомим впливом на філогенетично незрілу парасимпатичну ланку вегетативної регуляції.

Івановою Є.В. було встановлено взаємозв'язки між предикторами несприятливих факторів розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених у неонатальний період.

На основі отриманих даних дисертантом доведено наявність морфологічних та функціональних змін стану ССС у дітей з неонатальними аритміями, які є найбільш вагомими у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії та у передчасно народжених дітей. Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційна робота Іванової Є.В. має практичне значення, адже автором запропоновано і впроваджено в практику діяльності неонатальних відділень, родопомічних та перинатальних центрів патогенетично обґрунтований комплекс

прогнозування розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених, в тому числі, й після перенесеної асфіксії при народженні.

Обґрунтовано належність негативних чинників розвитку аритмій – акушерсько-гінекологічної та екстрагенітальної патології вагітної, обтяжуваного перебігу вагітності та пологів до розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених.

Для діагностики неонатальних аритмій у новонароджених з визначеними факторами ризику автор пропонує використовувати показники копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну в ролі маркерів важкості ураження міокарда на тлі асфіксії при народженні з формуванням ускладнень у вигляді неонатальних аритмій, що дозволить лікарю-неонатологу підвищити якість діагностики тяжких форм постгіпоксичного ураження міокарда.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику родопомічних та лікувально-профілактичних закладів: Харківському регіональному перинатальному центрі, КЗ «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» (м. Київ), КЗ «Обласний перинатальний центр» (м. Запоріжжя), КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня» (м. Суми), КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 2 Чернівецької міської ради» (м. Чернівці), КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини» імені проф. М. Ф. Руднева (м. Дніпро), КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» (м. Запоріжжя), дитячій міській клінічній лікарні (м. Полтава), у Стрийській міській дитячій лікарні Львівської обл., КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» (м. Полтава), у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні.

Матеріали дисертаційної роботи Іванової Є.В. використовуються у навчальному процесі при викладанні дисциплін на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконаним під керівництвом д. мед. н., професора Гончарь М.О. на базі Харківського національного медичного університету. Автором самостійно проаналізовано літературні дані, визначено мету і завдання дисертаційного

дослідження; розроблено дизайн, забезпечено організацію та проведення лабораторно-інструментального обстеження новонароджених; виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз отриманих результатів, структуровано та написано розділи дисертації.

Автором спільно з керівником сформульовано основні наукові положення, що винесені до захисту, зроблено обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Самостійно підготовано та зроблено виступи на наукових форумах, в тому числі поза межами України, оприлюднено наукові статті та тези. Автором підготовлено пакет документів для отримання 2 патентів на корисну модель за матеріалами дисертаційної роботи.

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

Дисертаційну роботу виконано на високому методологічному рівні. Результати, що наведені у дисертації, одержано при проведенні дослідження 187 новонароджених, що є достатнім за кількістю для вирішення поставлених задач. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Обрані дисертантом методи обстеження є сучасними, цілком адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають рівню розвитку медичної науки сьогодення, що дає авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення та розробити практичні рекомендації.

Всі наукові положення, висновки і рекомендації, запропоновані автором, є науково обґрунтованими, оскільки їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг остатніх 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, що рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та вітчизняних документів.

Публікації та обсяг роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, з яких 7 статей (5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, з них – 1 стаття одноосібно; 2 – у закордонних виданнях, в тому числі, індексованих в наукометричній базі Scopus, 1 з них – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського союзу, з напрямку, за яким підготовлено дисертацію).

Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Дисертація викладена на 188 сторінках друкованого тексту, містить вступ, 6 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 32 таблиці, 7 рисунків, 3 клінічних спостереження. Список використаних джерел наукової літератури містить 250 найменувань: 32 – кирилицею, 218 – латиницею, що складає 28 сторінок.

Матеріали дисертації Іванової Є.В. доповідались на багатьох наукових форумах, науково-практичних конференціях за фахом, що дозволило науковцям та практичним лікарям ознайомитися з результатами роботи.

Характеристика роботи по розділах:

Дисертаційна робота Іванової Є.В. побудована за класичним типом у відповідності із вимогами МОН; складається із вступу, описання матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел.

У вступі дисертації наведена актуальність проблеми, яка вирішується. Літературні посилання є сучасними та розкривають доцільність та необхідність

майбутніх досліджень. Представлено мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт та предмет дослідження, сформульовано основні положення наукової новизни та практичне значення одержаних результатів.

У першому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено матеріали щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних методик клініко-анамнестичного, біохімічного, інструментального дослідження, статистичного аналізу. Наведені: методологія оцінки ступеню важкості стану новонароджених, методи оцінки ураження міокарда у новонароджених, серед яких запланована оцінка біохімічних показників, визначення електричної активності міокарда, характеристика варіабельності серцевого ритму, що відображує гарну фахову підготовку автора з визначених питань. Методи інструментальної діагностики стану ССС наведені коротко, включають деякі показники морфо-функціонального стану ССС та систолічної функції лівого шлуночка. Надані методи статистичного опрацювання одержаних даних.

У другому розділі дисертаційної роботи надається характеристика чинників ризику та клінічних особливостей порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених різної гестаційної зрілості та за умов перенесеної асфіксії. Автор аналізує дані анамнезу, перебіг вагітності та пологів у матерів груп спостереження, клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених груп спостереження та робить висновок про високий ризик розвитку порушень серцевого ритму при поєднанні у матері несприятливих факторів соматичного неблагополуччя, акушерсько-гінекологічної патології. Автор вважає, що виникнення неонатальних порушень серцевого ритму слід очікувати за наявності акушерської патології, обтяженого перебігу вагітності та наявності екстрагенітальної патології матері, особливо за умов важкої гіпоксії і незрілості організму дитини при народженні. Суттєвих зауважень до розділу немає.

У третьому розділі наведено результати визначення рівнів копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну (ІМА) у новонароджених з аритміями різної

гестаційної зрілості та на тлі асфіксії при народженні. Дисертант доводить діагностичну значимість копептіну та ІМА у співставленні з рівнями тропоніну І. Автор визначає плитний зв'язок рівнів копептіну та ІМА з параметрами перинатального анамнезу та важкістю асфіксії, які обумовлювали стан адаптації дитини при народженні, ступінь метаболічних та електролітних розладів, тяжкість ураження міокарда. Дисертант встановлює, що копептін та ІМА пов'язані із низкою інструментальних показників стану ССС. За результатами кореляційного аналізу автор доводить зв'язок ІМА із станом кінцевої фази реполяризації, персистуванням фетальних комунікацій, тривалістю електричної систоли міокарда шлуночків, а також із необхідністю проведення сурфактантної терапії у дітей з аритміями. В той же час, автор вказує, що в патогенезі підвищення копептіну у новонароджених дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії відіграє істотну роль стан адаптації при народженні, порушення КЛС та показники Са пуповинної крові. Ці процеси, поряд із змінами реологічних властивостей крові, призводять до електрофізіологічних порушень роботи міокарда, що підтверджується зв'язком копептіну із станом кінцевої фази реполяризації міокарда шлуночків у правих грудних відведеннях, із дилатаційними змінами передсердь, з огляду збільшення часу охопту їх збудженням та параметрами довжини серцевого циклу.

У четвертому розділі дисертант глибоко аналізує стан електричної активності міокарда у новонароджених з аритміями. Автор вважає більш доцільним застосування добової реєстрації ЕКГ у новонароджених з огляду на вищий відсоток діагностованих аритмій у порівнянні із стандартною ЕКГ, та можливість повного аналізу електричного стану міокарда та характеристики параметрів варіабельності серцевого ритму. Дисертант визначає, що найбільш поширеними видами порушень серцевого ритму є тахіаритмії, суправентрикулярна екстрасистолія, міграція водія ритму та транзиторне подовження інтервалу QT. З огляду різної гестаційної зрілості автор діагностує, що доношеним дітям притаманна тенденція до превалювання брадіаритмій, різних видів екстрасистолії та порушень провідності через атріо-вентрикулярний вузол.

В той же час, автор приділяє увагу тому факту, що діагностування атріо-вентрикулярної блокади 2 ступеню та шлуночкової екстрасистолії повинно націлювати на розгляд також інших, не пов'язаних з гіпоксією, причин розвитку аритмії. Дисертант визначає, що новонароджені з аритміями мають тенденцію до зниження загальної варіабельності серцевого ритму та її структурних ланок, з найбільш вираженим пригніченням вегетативної регуляції на тлі асфіксії новонародженого.

У п'ятому розділі автор уточнює гемодинамічні аспекти стану серцево-судинної системи у новонароджених з порушеннями серцевого ритму і провідності та визначає, що морфометричні показники ССС та параметри центральної гемодинаміки мають відмінності у новонароджених з аритміями в залежності від гестаційної зрілості та наявності перенесеної асфіксії при народженні. Дисертант уточнює, що новонароджені з порушеннями серцевого ритму та провідності на тлі асфіксії мають вищі показники неонатальної легеневої гіпертензії, що, в свою чергу, може призводити до пролонгування процесів постнатальної гемодинамічної перебудови в даній групі дітей.

У шостому розділі наведено наукове обґрунтування використання копептіну та ІМА в якості прогностичних маркерів постгіпоксичного ураження міокарда у вигляді неонатальних аритмій. Автором обґрунтована математична модель прогнозу розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених згідно з результатами аналізу процедури покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів аритмій, що сприяє оптимізації тактики ведення таких пацієнтів та ранньому проведенню профілактичних заходів серед новонароджених з груп перинатального ризику.

Висновок автора підтверджено 2 патентами України на корисну модель «Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії» № 138539, UA, МПК (2019.01) А 61В 8/00, G 01 N 33/48 (2006.01) від 25.11.2019, Бюл. №22. та «Спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у

новонароджених після перенесеної асфіксії» № 143472, UA, МПК G 01 N 33/50, A 61B 5/0402 (2006.01) від 27.07.2020, Бюл. №14.

Висновки роботи є обґрунтованими, витікають із завдань та результатів проведеного дослідження.

Практичні рекомендації сформульовано з урахуванням отриманих автором даних та можуть бути використаними з метою ранньої діагностики та прогнозування розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених.

Принципових зауважень до роботи немає, але в процесі рецензування виникли деякі зауваження та побажання, які не знижують наукової та практичної цінності дисертації в цілому.

1. У 6 розділі в описі клінічного спостереження №1 для судження про тяжку ступінь асфіксії при народженні потрібно вказувати не тільки динаміку оцінки за шкалою Апгар, а й показники газів пуповинної крові.
2. У підрозділі 2.2. було б доцільним детально вказати види та ступінь гіпоксично-ішемічних та геморагічних уражень мозку.
3. В розділі «Об'єкт та методи дослідження» було б доцільним представити принципи лікування новонароджених з аритміями серця.
4. Щодо недоліків оформлення можна вказати на деяку недостатність полемічності.

Під час вивчення змісту дисертаційної роботи виникли запитання, які хотілося б обговорити у форматі наукової дискусії:

1. Чим ви можете пояснити, що в групі доношених новонароджених з аритміями частота природженої пневмонії та неонатального сепсису в сумі складає 23,5%, а в групі передчасно народжених -7,1%?
2. Чи відрізняється патогенез порушень ритму серця при неонатальному сепсисе від порушення ритму серця при асфіксії новонародженого?

3. При асфіксії новонародженого відбувається «адаптація» або «компенсація» функції органів та систем?

Рекомендації до використання результатів дослідження.

Отримані в дисертації результати стали підґрунтям для наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, які представляють як науковий, так і практичний інтерес для лікарів загальної практики - лікарів-неонатологів, сімейних лікарів, лікарів-педіатрів. Результати та матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в навчальному процесі кафедр педіатрії, неонатології, сімейної медицини.

Висновок

Дисертаційна робота Іванової Євгенії Володимирівни «Прогнозування неонатальних аритмій з урахуванням даних добового моніторингу ЕКГ та рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну», є самостійною кваліфікаційною працею, яка за актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року і рекомендується для подання до офіційного захисту за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

Завідувачка кафедри неонатології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти,
д.мед.н., професор



Клименко Т.М.