

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Похилька В.І. 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, ішемію-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, ішемію-модифікованого альбуміну» присвячена актуальній проблемі педіатрії – підвищенню ефективності надання допомоги новонародженим з серцево-судинними розладами шляхом прогнозування неонатальних аритмій на підставі оцінки даних добового моніторингу електрокардіографії у співставленні з рівнями копептіну та ішемію-модифікованого альбуміну, визначенням факторів ризику і прогнозування перебігу порушень серцевого ритму та провідності в ранній неонатальний період.

Період новонародженості є визначальним терміном постнатального існування з точки зору виживання та якості подальшого життя. У зв'язку з інтенсивними перебудовами в організмі особливо високі вимоги висуваються до серцево-судинної системи (ССС), яка забезпечує постнатальну адаптацію новонародженого до умов позаутробного життя та функціонування всіх інших систем організму. Велика роль у розвитку змін у роботі ССС належить перинатальній гіпоксії та асфіксії. Ці процеси

призводять до порушення нейрогуморальної регуляції, енергетичного виснаження кардіоміцитів, вогнищевій дистрофії міокарда та, в наслідок цього, до руйнівних процесів в клітинах синусового вузла та інших відділів провідної системи серця.

Порушення серцевого ритму та провідності у новонароджених, за світовими даними, розвиваються у 1 – 5% новонароджених. Неонатальні аритмії можуть спричинити порушення насосної функції міокарда зі зниженням серцевого викиду, утворення внутрішньосерцевих тромбів, розвиток серцевої недостатності, апное та синкопальних станів, судом, кардіоміопатії, зупинки серця та раптової малюкової смерті. Ці ускладнення можуть трапитися будь-коли під час перебігу аритмії та виникнути як у ранньому неонатальному періоді, так і мати більш відстрочене формування. Отже, проблема порушень ритму та провідності у новонароджених є актуальною та потребує вчасного втручання, прогнозування розвитку, ранньої діагностики та подальшого моніторингу.

Сьогодні відомо багато біохімічних маркерів, які асоційовані із різними патофізіологічними процесами в міокарді. Проте провідні дослідники працюють над узагальненням наявної науково-практичної інформації з клінічної характеристики та застосування біохімічних маркерів при ураженні міокарда. На теперішній час, серед маркерів ураження міокарда, які найбільш часто використовують у клінічній практиці, є серцеві тропоніни та КФК-МВ. Проте слід зазначити, що підвищення рівнів цих речовин відбувається лише через кілька годин від початку дії гіпоксичного фактора на серцевий м'яз. Цей факт 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.

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

Робота Іванової Є.В. є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 1 та неонатології, яка виконана у межах комплексної

НДР кафедри 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 підставі проведених досліджень вперше створено та впроваджено спосіб прогнозування ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених після перенесеної асфіксії шляхом визначення рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну та даних добового моніторингу електрокардіограми. 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 та визначення факторів ризику формування неонатальних аритмій, якими є екстрагенітальна патологія матерів, ускладнення перебігу вагітності та перенесена асфіксія при народженні.

Здобувачем вдосконалена концепція оптимізації ранньої діагностики, прогнозування ризику розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених в ранній неонатальний період шляхом дослідження параметрів електричної активності міокарду, варіабельності серцевого ритму, стану центральної гемодинаміки та визначення рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну.

Набули подальшого розвитку питання механізмів розвитку неонатальних аритмій. З'ясовано залежність рівнів біохімічних маркерів ураження міокарда зі станом адаптації при народженні, ступенем порушення кислотно-лужного та електролітного стану пуповинної крові, морфометричними показниками структур серця та станом електричної

систоли шлуночків, що демонструє роль копептіну та ІМА у діагностиці неонатальних аритмій.

Івановою Є.В. доповнено наукові дані щодо існування відмінностей структурно функціональних змін серцевих камер та показників центральної гемодинаміки у пацієнтів різної гестаційної зрілості та у новонароджених з аритміями на тлі перенесеної асфіксії при народженні. Встановлено зниження показників варіабельності серцевого ритму у новонароджених з аритміями при розподілі за терміном гестації та від наявності асфіксії при народженні. 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.

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

На основі отриманих даних здобувачем 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 ранньої діагностики та прогнозування розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених, в тому числі, й після перенесеної асфіксії при народженні.

Обґрунтовано негативний вплив таких чинників, як наявність акушерсько-гінекологічної та екстрагенітальної патології вагітної, обтяженого перебігу вагітності та пологів на розвиток порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених.

Для діагностики неонатальних аритмій, визначення факторів ризику та в якості маркерів важкості ураження міокарда на тлі асфіксії при народженні автор пропонує використовувати рівні копептіну та ішемією-модифікованого альбуміну. Даний метод діагностики та прогнозування, на думку здобувача, дозволить лікарю-неонатологу підвищити якість діагностики тяжких форм постгіпоксичного ураження міокарда.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику низки закладів практичної ланки охорони здоров'я, а саме в: 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 та результати наукової роботи Іванової Є.В. використовуються під час навчального процесу на кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке було виконано під керівництвом д. мед. н., професора Гончарь М.О. на базі Харківського національного медичного університету. Здобувачем самостійно здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук,

проведено обстеження й формування груп дітей з неонатальними аритміями, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

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

Самостійно підготовлено та оприлюднено результати наукового дослідження на наукових форумах, в тому числі, й поза межами України, надруковано наукові статті та тези. Дисертантом 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, які наведені у дисертації, було одержано при проведенні обстеження 187 новонароджених. Цей показник є достатнім за кількістю для вирішення завдань, які було поставлено при плануванні наукового дослідження. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Методи обстеження, які було обрано дисертантом, є сучасними, цілком відповідають меті та завданням роботи, рівню розвитку сучасної медичної науки, що, в свою чергу, дає авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розробити рекомендації, що є корисними для практичної ланки охорони здоров'я.

Наукові положення, висновки і рекомендації, які було запропоновано автором, є науково аргументованими, оскільки їх підґрунтям є сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг останніх є достатнім для досягнення обраної автором мети та виконання запланованих завдань дослідження.

Отже, наукові завдання та методи, які було окреслено, а також шляхи їх вирішення із формулюванням висновків за отриманими результатами дослідження, яке рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень критеріїв 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, що є достатнім для наукового дослідження. Слід зазначити, що за матеріалами дисертації видано 7 статей, в тому числі, дві – у виданнях, індексованих в наукометричній базі Scopus та 1 з них – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського союзу, з наряду, за яким підготовлено дисертацію. Практична цінність отриманих результатів підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

Дисертація викладена на 188 сторінках друкованого тексту, містить вступ, 6 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, що відповідає вимогам підготовки та оформлення дисертаційного дослідження. 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 та є достатнім.

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 відповідно до сучасних вимог МОН та складається зі вступу, описання матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел.

У вступі дисертації широко окреслено актуальність проблеми, яка вирішується. Літературні посилання, які було використано для доведення значимості вибраної проблематики, 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 підходи щодо принципів формування груп спостереження, критерії включення та виключення, обрані методики клініко-анамнестичного, біохімічного та інструментального дослідження пацієнтів, статистичного аналізу отриманих результатів. В даному розділі наведено методологію оцінки ступеню важкості стану новонароджених, принципи оцінки ураження міокарда у новонароджених, серед яких заплановано аналіз рівнів біохімічних показників, визначення показників електричної активності міокарда з проведенням характеристики варіабельності серцевого ритму із аналізом часових показників. Такий всебічний підхід до планування та виконання наукового дослідження відображує гарну фахову підготовку автора з визначених питань. Методи інструментальної діагностики стану ССС наведені коротко, включають показники морфо-функціонального стану ССС. Детально представлено методи статистичного аналізу одержаних даних.

У другому розділі дисертаційної роботи автор аналізує дані анамнезу, перебігу вагітності та пологів у матерів груп спостереження. Визначає клінічні особливості перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених груп спостереження та робить висновок про високий ризик розвитку неонатальних аритмій при поєднанні у матері екстрагенітальних порушень, акушерсько-гінекологічної патології, загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, гестозів, дистресу плоду, тривалого безводного проміжку та ін. Здобувач 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.

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 тісний зв'язок рівнів копептіну та ІМА з параметрами перинатального анамнезу та важкістю асфіксії, які обумовлювали стан адаптації дитини при народженні, ступінь метаболічних, електролітних розладів та, в наслідок цього, 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, діаметром персистуючих фетальних комунікацій, тривалістю електричної систоли міокарда шлуночків, а також із тривалістю електричної систоли міокарда шлуночків у дітей з аритміями. В той же час, здобувач вказує, що в підвищення копептіну у новонароджених дітей з аритміями на тлі перенесеної асфіксії корелює зі станом адаптації при народженні, ступенем порушенням кислотно-лужного стану та показники Са пуповинної крові. Ці процеси, поряд зі 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 холтерівського моніторування ЕКГ у

новонароджених з огляду на вищий відсоток діагностованих аритмій у порівнянні зі стандартною ЕКГ, а також можливість повного аналізу електричного стану міокарда та характеристики параметрів варіабельності серцевого ритму незалежно від психоемоційного стану дитини. Дисертант визначає, що найбільш поширеними видами порушень серцевого ритму є тахіаритмії, суправентрикулярна екстрасистолія, міграція водія ритму та транзиторна пролонгація інтервалу QT. Автор діагностує, що доношеним дітям притаманна тенденція до превалювання брадіаритмій, різних видів екстрасистолії та порушень провідності через атріо-вентрикулярний вузол. В той же час, здобувач приділяє увагу тому факту, що діагностування атріо-вентрикулярної блокади 2-го ступеню та шлуночкової екстрасистолії повинно націлювати на розгляд також інших, не пов'язаних із гіпоксією, причин розвитку неонатальних аритмій. Дисертант визначає, що новонароджені з аритміями, мають доведені зміни показників варіабельності серцевого ритму, а саме тенденцію до зниження загальної варіабельності серцевого ритму та її структурних ланок, із найбільш вираженим пригніченням вегетативної регуляції у немовлят на тлі асфіксії при народженні та у передчасно народжених дітей.

У п'ятому розділі автор наводить результати щодо гемодинамічних аспектів стану серцево-судинної системи у новонароджених із порушеннями серцевого ритму та провідності. Здобувач визначає, що морфометричні показники ССС та параметри центральної гемодинаміки мають вагомій відмінності у новонароджених з аритміями. Найбільш варіабельний спектр гемодинамічних показників встановлено при розподілі дітей основних груп в залежності від терміну гестації, що підтверджено високим ступенем міжгрупових відмінностей значень параметрів. 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. Також в даній групі пацієнтів автор визначає

достовірне зменшення діастолічного наповнення лівого шлуночка, яке призводить до менш ефективної його роботи і вимагає залучення компенсаторних механізмів у вигляді позитивного хроно- та інотропного ефекту.

У шостому розділі наведено результати наукового обґрунтування використання копептіну та ІМА в якості прогностичних маркерів розвитку неонатальних аритмій як прояву постгіпоксичного ураження міокарда у новонароджених. Автором обґрунтована математична модель індивідуального прогнозу розвитку порушень серцевого ритму та провідності у новонароджених згідно з результатами аналізу процедури покрокового виключення прогностичних факторів та визначення мінімального набору предикторів аритмій. Представлена методика, на думку здобувача, сприяє оптимізації тактики ведення таких пацієнтів та ранньому проведенню профілактичних заходів серед новонароджених з груп перинатального ризику.

Висновок автора підтверджено двома державними патентами 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, А 61В 5/0402 (2006.01) від 27.07.2020, Бюл. №14.

Висновки є повними, обґрунтованими, відображають завдання та результати проведеного дослідження.

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

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Аналіз дисертаційної роботи дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи повністю досягнута. Дисертаційна робота заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до розділу «Об'єкт та методи дослідження» є зауваження, яке виникло в ході рецензування, що не є принциповим і суттєво не впливає на основні характеристики роботи, її актуальність, і науково-практичну цінність. Бажано було б представити програму матеріалів та обсягів дослідження у вигляді рисунка: «Основні етапи дослідження».

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

1. Постгіпоксичні ураження міокарда призводять до низки порушень провідної системи серця, розвитку явищ органної дисфункції та запуску процесу апоптозу і некрозу. Як на Вашу думку, чи є саме мітохондріальна дисфункція кардіоміоцитів причиною зміни електричної активності міокарду, розвитку аритмії? Ви вважаєте, що є головним пусковим механізмом порушення ритму згідно літературних джерел і результатів Ваших досліджень: енергетична недостатність, мікроциркуляторні порушення, тромбоутворення і як наслідок – некроз в міокарді, чи поєднання цих або інших факторів?
2. Згідно отриманих Ваших результатів (розділ 2), який з факторів мав найбільш вагомий внесок на розвиток кардіо-метаболических порушень у новонароджених – акушерсько-гінекологічний профіль чи тяжка асфіксія, чи можливо всі ці порушення є наслідково обумовленою складовою?

3. Охарактеризуйте, згідно отриманих Ваших даних, діагностичне значення добового моніторингу ЕКГ з метою характеристики вегетативної регуляції, діагностики порушень ритму серця, зокрема шлуночкових тахіаритмій, що впливають на ризик раптової малюкової смерті.
4. При прогнозуванні ризику розвитку постгіпоксичного ураження міокарду, що веде до порушення серцевого ритму та провідності в ранньому неонатальному періоді, Вами створена прогностична модель, яка сприяє ранньому доклінічному виявленню аритмій та проведенню профілактичних заходів серед новонароджених з групи перинатального ризику. Які саме профілактичні та лікувальні заходи Ви пропонуєте для практичної ланки охорони здоров'я?

Рекомендації до використання результатів дослідження.

Отримані в дисертації результати стали основою для наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, що представляють науково-практичний інтерес для лікарів практичної ланки охорони здоров'я: лікарів-неонатологів, сімейних лікарів, лікарів-педіатрів. Результати та матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватися в навчальному процесі кафедр педіатрії, неонатології, сімейної медицини.

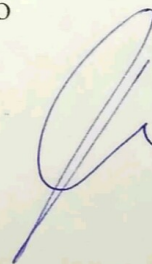
Висновок.

Дисертаційна робота Іванової Євгенії Володимирівни «Прогнозування неонатальних аритмій з урахуванням даних добового моніторингу ЕКГ та рівнів копептіну, ішемією-модифікованого альбуміну», яка виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Гончарь Маргарити Олександрівни, є самостійним завершеним дослідженням, виконаним на високому науково-методологічному рівні, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення завдання сучасної педіатрії, а саме:

удосконалення прогнозування розвитку неонатальних аритмій на підставі дослідження електричної активності міокарда, параметрів варіабельності серцевого ритму, показників центральної гемодинаміки. За актуальністю, змістом, науковою новизною, практичною значимістю, отриманими кінцевими результатами повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 Педіатрія (спеціалізація «Педіатрія»), затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 6.03.2019 року № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року № 40, та її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (спеціалізація «Педіатрія»).

Офіційний опонент:

Проректор з науково-педагогічної та
виховної роботи, професор кафедри
педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією
Української медичної стоматологічної
академії, д.мед.н.,
Заслужений лікар України



Похилько В.І.

