

ВІДГУК

**офіційного опонента, д.мед.н., професора Гончарь Маргарити Олександрівни,
завідувачки кафедри педіатрії 1 та неонатології Харківського національного медичного
університету**

**на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії №2 Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького Поцюрко Соломії Олегівни**

**«Клініко-інструментальне обґрунтування диференційованого підходу до лікування
передчасно народжених дітей з відкритою артеріальною протокою»,**

подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду

ДФ 35.600.039 при Львівському національному медичному університеті

**ім. Данила Галицького з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»**

за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Актуальність обраної теми дисертації.

Актуальність обраної автором теми дисертаційного дослідження не визиває сумнівів. Відомо, що сучасні методи лікування передчасно народжених пацієнтів із відкритою артеріальною протокою базуються на вчасному визначенні гемодинамічної значущості ВАП і вирішенні питання стосовно тактики: спостерігати чи лікувати? Якщо протока як рудиментарна внутрішньоутробна функціональна структура не закривається самостійно впродовж декількох днів після народження, формується аорто-легеневий шунт, що призводить до збільшення обсягу крові у легенях і, з часом, до розвитку лівовшлуночкової дисфункції. Проблема своєчасної діагностики і лікування ВАП є вкрай актуальною і завдяки зростанню частоти передчасних пологів, тобто збільшенню кількості дітей з гестаційним віком ≤ 32 тижнів із ВАП, у 80% яких протока може функціонувати досить довго. Адже відомо, що тривале функціонування ВАП у недоношених малюків призводить до розвитку тяжких ускладнень. Підтвердженням актуальності теми дисертації є той факт, що наявність ВАП у недоношених в МКХ XI перегляду виділено в окрему рубрику, а саме, KV 48 Patent arterial duct of prematurity.

В разі прийняття рішення відносно доцільності призначення лікування йдеться про застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та/або проведення кардіохірургічного втручання, ендovasкуляризації ВАП з використанням оклюдера чи спіралі. Всі варіанти лікування спрямовані на закриття протоки та компенсацію гемодинамічних порушень, зниження неонатальної смертності та захворюваності.

Попри те, що накопичено чималий світовий досвід, питання стандартизації лікування ВАП у передчасно народжених немовлят наразі залишається особливо складними. Це обумовлює актуальність дослідження, проведеного Поцюрко С.О. під науковим керівництвом д.мед.н., професора Добрянського Д.О. на тему «Клініко-інструментальне обґрунтування диференційованого підходу до лікування передчасно народжених дітей з відкритою артеріальною протокою».

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягало в оптимізації медичної допомоги передчасно народженим дітям з відкритою артеріальною протокою (ВАП) шляхом впровадження диференційованого підходу до призначення консервативного і хірургічного лікування на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, даних доплерехокардіографії й окремих біохімічних маркерів цього стану.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом двох комплексних науково-дослідних тем кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького: «Оптимізація методів прогнозування, профілактики і лікування найбільш поширених захворювань і функціональних порушень у дітей» (№ державної реєстрації 0113U000209; роки виконання – 2012-2016) й «Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших захворювань дитячого віку» (№ держреєстрації 0117U001083; роки виконання – 2017-2021).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи. Слід відзначити, що Поцюрко С.О. проведено глибоке й добре сплановане дослідження, яке включало сучасні наукові методи і дозволило вирішити одну з важливих задач практичної неонатології, а саме, запропонувати шляхи оптимізації медичної допомоги передчасно народженим дітям з відкритою артеріальною протокою (ВАП) шляхом впровадження диференційованого підходу до призначення консервативного і хірургічного лікування на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, даних доплерехокардіографії й окремих біохімічних маркерів цього стану.

Автор провела аналіз і статистичну обробку одержаних результатів, достовірність яких не викликає сумнівів, та базується на достатній кількості клінічних спостережень, інструментальних і лабораторних досліджень з використанням сучасних методик. Методи дослідження є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Основні положення дисертації послідовно сформульовані та детально обґрунтовані. Висновки та рекомендації логічно витікають із одержаних результатів дослідження і відповідають завданням дослідження. Можна констатувати, що здобувач провела власне наукове дослідження, оформлене у вигляді дисертації, і в повній мірі опублікувала його результати.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Автором об'єктивізовано данні щодо сучасних особливостей клінічного перебігу ВАП у значно недоношених немовлят залежно від тактики надання допомоги, уточнено частоту спонтанного закриття протоки.

Доведено, що за відсутності ознак гемодинамічної значущості протоки очікувальна тактика є ефективною й безпечною, не пов'язаною з підвищенням ризику ускладненого перебігу ВАП.

Автором вперше визначено сироваткові рівні NT-proBNP, які дозволяють прогнозувати раннє закриття ВАП у відповідь на фармакологічне лікування. Вперше встановлено, що рівень NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених новонароджених з ВАП ≤ 23800 пг/мл у віці 2-3 днів може використовуватись у якості прогностичного маркера закриття ВАП у відповідь на специфічне фармакологічне лікування в перші 10 днів після народження, що є важливим відкриттям в сучасній неонатології.

Вперше встановлено, що вміст NT-proBNP ≥ 12000 пг/мл у сироватці крові значно недоношених новонароджених з діаметром ВАП $> 1,5$ мм у віці 2-3 днів характеризувався 100 % чутливістю і 80 % специфічністю щодо прогнозування розвитку гемодинамічно

значущої ВАП. Доведено, що цей же рівень NT-proBNP характеризувався 55 % чутливістю і 81 % специфічністю стосовно перспективи формування БЛД або смерті новонароджених, а концентрація NT-proBNP ≥ 3537 пг/мл на 8-9 добу життя – 60 % і 89 % відповідно.

Автором також доведено, що фармакологічне лікування не зменшує ризик виникнення БЛД або смерті ($p > 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язків NT-proBNP з доплерехокардіографічними показниками, що визначають гемодинамічну значущість ВАП і досі є золотим стандартом виявлення й уточнення характеру патології серцево-судинної системи. Викладене вище доповнити уявлення стосовно патогенетичних ланок формування ускладнень захворювання.

Вперше продемонстровано ефективність і безпеку ректального застосування ібупрофену у порівнянні з внутрішньовенним призначенням парацетамолу при лікуванні гзВАП у недоношених новонароджених. Розширено доказову базу рекомендацій стосовно можливості використання парацетамолу як ефективної й безпечної альтернативи ібупрофену за наявності протипоказань до застосування інгібіторів ЦОГ у передчасно народжених з гзВАП.

Вперше доведено можливість і безпеку застосування очікувальної тактики з надання допомоги у новонароджених з ВАП $> 1,5$ мм в перші 3 доби життя. Встановлено, що у більшості дітей, яким медикаментозне лікування не проводилось, ВАП закривається спонтанно, при тому частота ВАП на момент виписки в різних групах спостереження не відрізняється, що є вкрай важливим.

Автором отримано додаткові докази того, що раннє фармакологічне лікування ВАП порівняно з очікувальною тактикою забезпечує вірогідно скоріше закриття протоки у значно недоношених немовлят, однак це не має позитивного впливу на показники їх виживання.

Таким чином, в результаті проведеного Поцюрко С.О. дослідження отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують конкретне наукове завдання і мають істотне значення для педіатрії.

Практичне значення одержаних результатів.

В результаті проведеного наукового дослідження здобувачем розроблено алгоритм ведення та диференційованого лікування значно недоношених дітей, який дозволяє систематизувати уявлення практичних лікарів про сучасну тактику менеджменту новонароджених з гзВАП і покращити результати лікування. Відповідні рекомендації представлено в інформаційному листі: «Використання біохімічного маркера у діагностиці гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей». Використання стандартизованого підходу в оцінці тяжкості перебігу ВАП у значно недоношених дітей і запропонованого автором алгоритму зменшує частоту формування ускладнень, скорочує тривалість госпіталізації.

Структура, зміст і оформлення дисертації.

Роботу викладено державною мовою на 201 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 9 малюнками, та 31 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 242 посилань, з них 10 кирилицею і 232 латиницею.

Дисертаційне дослідження клінічне, базується на аналізі ефективності діагностичної та лікувальної тактики у 299 новонароджених.

На підставі отриманих результатів дисертантом сформульовано 7 висновків та 7 практичних рекомендацій, які витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів, повністю відповідають положенням, що були визначені в меті і завданнях роботи,

відображають основний зміст роботи із вказаними вище зауваженнями та є підсумком усього проведеного дослідження.

Робота побудована традиційно; складається з анотації, переліку умовних позначень, змісту, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків і практичних рекомендацій, літературного показника і двох додатків.

РОЗДІЛ 1. ВІДКРИТА АРТЕРІАЛЬНА ПРОТОКА У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). Автор надає узагальнюючі дані стосовно сучасного стану проблеми ВАП у значно недоношених новонароджених, визначає значення ВАП у фізіології і патології перебудови стану серцево-судинної та інших систем у передчасно народжених дітей, визначає підходи до діагностики і менеджменту пацієнтів з ВАП та можливості визначення його гемодинамічної значущості. Здобувач аналізує відомі клінічні та ехокардіографічні ознаки гемодинамічно значущої ВАП, приділяє увагу сучасним біохімічним маркерам, вдало структурує інформацію стосовно сучасної тактики допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП. В цілому розділ має аналітичний характер і віддзеркалює глибину уявлення і освіченість автора стосовно обраного напрямку дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Автор надає дані стосовно загальної організації і дизайну дослідження, а також клінічних, інструментальних і лабораторних методів. Детально описано спеціальні методи дослідження (ДЕХОКГ, визначення сироваткових концентрацій NT-proBNP). Наведена здобувачем схема відкритого рандомізованого “non-inferiority” дослідження порівняльної ефективності та безпеки ранньої лікувальної й очікувальної тактики допомоги значно недоношеним немовлятам з ВАП детально ілюструє дизайн дослідження.

Достатню увагу автор приділяє статистичним методам, що були використані при аналізі отриманих результатів, а також дотриманню вимог біоетики. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного і логістичного регресійного аналізів. Обрані методи статистичного аналізу є сучасними, адекватними і достатніми для вирішення завдань дослідження.

РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ЕВОЛЮЦІЇ ВАП У ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ ЗАЛЕЖНО ВІД ТАКТИКИ НАДАННЯ ДОПОМОГИ. Автором проведено порівняння ефективності різних підходів до надання медичної допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП, ретроспективно проаналізовано особливості клінічної характеристики пацієнтів і отримано важливі для практичної діяльності результати. Так, доведено, що парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену у спробі фармакологічного закриття гзВАП. Э важливим встановлений автором факт високої (72 %) ймовірності спонтанного закриття гемодинамічно незначущої протоки без додаткових фармакологічних і/або хірургічних утручань.

Глава добре ілюстрована. Суттєвих зауважень немає. Вважаю, що було б доцільним приділити більше уваги клінічним особливостям перебігу ВАП в різних групах досліджених, що більш виграно віддзеркалило б великий обсяг проведеної автором роботи саме з вивчення «клінічної еволюції» ВАП.

РОЗДІЛ 4. ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ NT-proBNP ЩОДО КЛІНІЧНОЇ ЕВОЛЮЦІЇ ВАП, ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ФОРМУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ.

В даній главі автор вивчає прогностичні значення концентрації NT-proBNP у відношенні гемодинамічної значущості ВАП, його раннього закриття, а також досліджує взаємозв'язок між наявністю ВАП, рівнем NT-proBNP та БЛД або смертю у значно недоношених новонароджених. Хотілося б підкреслити глибокий аналіз клініко-інструментальної і біохімічної характеристики новонароджених з різних груп та аналітичний підхід автора до отриманих результатів, який дозволяє високо оцінити професійну підготовку здобувача. Результати дослідження, безумовно, мають велике теоретичне і практичне значення.

Звертає на себе увагу позиція автора стосовно доцільності додатково визначати сироватковий рівень NT-proBNP на 2-3 добу життя всім немовлятам з ВАП діаметром > 1,5 мм для оптимізації подальшої лікувальної тактики. Однак, здобувачем встановлено, що сироватковий вміст NT-proBNP достовірно асоціюється з ехокардіографічними маркерами гемодинамічної значущості ВАП в перші 3 доби та на 8-9 добу життя дитини. Оскільки йдеться про внутрішньовенний забір крові у новонароджених, було б бажаним більш детальне обговорення цього питання з визначенням переваг визначення сироваткового рівня NT-proBNP у якості прогностичного фактора над неінвазивними ультразвуковим методом, або звуження кола новонароджених, які мають певні показання і підлягають додатковому обстеженню. Суттєвих зауважень до глави немає.

РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ ПАРАЦЕТАМОЛУ ПРОТИ ІБУПРОФЕНУ У ФАРМАКОЛОГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВАП У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ та РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ РАНЬОГО ЛІКУВАННЯ (ПАРАЦЕТАМОЛОМ Й ІБУПРОФЕНОМ) Й ОЧІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ДОПОМОГИ ЗНАЧНО НЕДОНОШЕНИМ НЕМОВЛЯТАМ З ВАП мають велике наукове і практичне значення, адже доповнюють доказову базу стосовно ефективності і безпеки різних варіантів лікування НПЗП, а також різних шляхів введення препаратів. Хочу особливо наголосити на значущості обґрунтування можливості і безпеки очікувальної тактики допомоги у частини недоношених з ВАП, що дозволяє запобігти потенційним ризикам ускладнень фармакотерапії. Аргументований підхід до визначення лікувальної тактики з застосуванням різних її варіантів є важливим для практичної діяльності лікарів-неонатологів.

Зауважень до розділів немає.

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. Основні результати роботи та їх обговорення проведено ґрунтовно, на високому науковому рівні, з порівнянням зі світовим досвідом з даної проблеми і наданням пропозиції стосовно оптимізації стратегії допомоги значно недоношеним дітям з відкритою артеріальною протокою.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи представлені у 10 наукових праць, з них – 3 статті у наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та входять у наукометричні бази даних (одне з них цитується у Scopus), 3 статті у зарубіжних журналах віднесених до першої і третьої квартилі, що прирівнюється до 6 публікацій (всі видання цитуються у Scopus, одне видання належить європейській країні, яка є членом Організації економічного співробітництва та розвитку), 3 публікації у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій, 1 інформаційний лист.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. В цілому, дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК України. В роботі представлені вагомі з практичної та наукової точок зору дані про результати лікування новонароджених з гзВАП. Дисертація достатньо ілюстрована: таблиці, діаграми і рисунки змістовні, відповідають контексту і відображають результати дослідження.

Представлена дисертація не має суттєвих недоліків.

Хотілося б зауважити, що в главі 2, де автор інформує, що патологічні стани неонатального періоду діагностовано за стандартними критеріями і у всіх новонароджених використано стандартні протоколи дихальної підтримки з моніторингом газового складу крові та спостереження за станом життєвих функцій, було б доцільно навести посилання на відповідні протоколи.

В главі 3 було б доцільно приділити більше уваги клінічним особливостям перебігу ВАП в різних групах досліджених, що в повній мірі розкрило б великий обсяг проведеної автором роботи саме з вивчення «клінічної еволюції» ВАП.

Дискутабельною, на мій погляд, є представлена в главі 4 пропозиція визначення сироваткового рівню NT-proBNP на 2-3 добу життя всім немовлятам з ВАП діаметром > 1,5 мм. Також було би бажаним навести коротке заключення після кожної глави власних спостережень.

Недоліків, які б мали принциповий характер і знижували б цінність та актуальність роботи не виявлено.

У плані наукової дискусії та з метою уточнення окремих положень дослідження здобувачу пропонується надати відповіді на наступні запитання:

1. Чи відрізнялись новонароджені з групи очікувальної тактики від дітей із групи лікування за клініко-анамнестичними показниками?
2. Відомо, що відкрита артеріальна протока є поширеною серцево-судинною проблемою у передчасно народжених немовлят, виявляючись приблизно у 80 % дітей з гестаційним віком (ГВ) < 32 тижнів. Чи вважаєте Ви ВАП у передчасно народжених дітей «захворюванням»?
3. До контрольної групи у Вашому дослідженні увійшли 11 послідовно залучених дітей з терміном гестації < 32 тиж, масою тіла при народженні < 1500 г, проте із закритою артеріальною протокою. На яку добу життя ці новонароджені були залучені до контрольної групи? Наскільки часто, на Ваш погляд, діти народжуються з закритою АП і чи впливає це на їх загальний стан?
4. Чи всім немовлятам з ВАП діаметром > 1,5 мм доцільно додатково визначати сироватковий рівень NT-proBNP на 2-3 добу життя для оптимізації подальшої лікувальної тактики?

Таким чином, можна констатувати, що здобувачем Поцюрко С.О. під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Добрянського Д.О. проведено власне наукове дослідження, яке оформлено у вигляді дисертації державною мовою, та опубліковано його результати.

Після вивчення й аналізу дисертаційної роботи стає зрозумілим, що здобувачка набула той обсяг теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетенцій, що є достатнім для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі дослідницької діяльності, а також оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, провела власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та

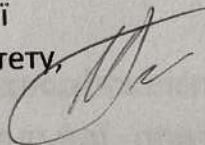
практичне значення.

Висновок

За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, теоретичною і практичною цінністю, а також відсутністю ознак академічної не доброчесності дисертаційна робота Поцюрко Соломії Олегівни 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». Поцюрко Соломія Олегівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії №1 та неонатології
Харківського національного медичного університету,
д.мед.н., професор



М.О.Гончарь