

## ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професора Мавропуло Тетяни Карлівни, завідувачки кафедри педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного 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 теми дослідження

Клінічне значення відкритої артеріальної протоки (ВАП), ступінь її впливу на кардіореспіраторний стан дитини, необхідність медикаментозного чи хірургічного її закриття залишаються предметом постійних дискусій у неонатології. Обстеження дітей з надзвичайно малою масою тіла при народженні показали, що ВАП залишається відкритою у 65% немовлят у віці 7 днів життя і у 27% дітей, що вижили, у віці 2х місяців (Rolland A., Shankar-Aguilera S., 2015; Кулікова Д.О., 2018; Ahmadipour S., Mohsenzadeh A., 2018).

Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗВАП) є поширеною неонатальною проблемою, її виявляють у понад 30% недоношених новонароджених із гестаційним віком при народженні менше 32 тижнів (Benitz WE, 2016). Клінічними наслідками ГЗВАП можуть бути системна гіпоперфузія, дихальна недостатність, легенева кровотеча, внутрішньошлункові крововиливи, некротизуючий ентероколіт, перивентрикулярна лейкомаляція, ретинопатія новонароджених, бронхолегенева дисплазія. Затримка закриття артеріальної протоки у недоношених немовлят пов'язана з більш високою смертністю (Schena F, Francescato G, та ін., 2015). Досі немає консенсусу щодо єдиних критеріїв визначення реальної гемодинамічної значущості ВАП і загальноновизнаної тактики надання допомоги таким дітям. Тож, своєчасна ідентифікація новонароджених з достовірними ознаками ГЗВАП, а також оцінка ефективності різних методів медикаментозного закриття протоки чи її хірургічного лікування є надзвичайно важливими (Гончарь М.О., Бойченко А.Д., 2018).



Допплерехокардіографія є стандартом діагностики ГЗВАП. Однак, при її використанні, особливо в неонатальних відділеннях, важливо враховувати ряд можливих проблем: різну відтворюваність ехокардіографічних показників гемодинамічної значущості ВАП між дослідниками, необхідність максимального забезпечення комфорту пацієнтів, значні труднощі проведення ультразвукового сканування у немовлят із малим «акустичним вікном», які отримують респіраторну підтримку, відсутність відповідного ультразвукового обладнання у ряді неонатальних відділень для виконання «приліжкового» обстеження (de Boode WP, Kluckow M та ін., 2018). Тож, хоча ехокардіографічне обстеження залишається основним у діагностиці і функціональній оцінці ВАП, використовують й інші методи визначення гемодинамічної значущості, серед них - оцінка за допомогою біохімічних маркерів, зокрема сироваткового амінотермінального сегменту натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP). Але на теперішній час більшість досліджень, хоча й зробили висновок про встановлену високу чутливість концентрацій NTproBNP щодо виявлення ГЗВАП, однак ці дослідження різнилися за методологією, методами визначення пептиду, прогностичними пороговими значеннями, за терміном гестації і віком дітей на момент тесту.

Таким чином, клініко-інструментальне обґрунтування диференційованого підходу до лікування передчасно народжених дітей з відкритою артеріальною протокою, яке ставить своєю метою оптимізацію медичної допомоги цим дітям шляхом впровадження диференційованого підходу до призначення консервативного і хірургічного лікування на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, даних ехокардіографії й окремих біохімічних маркерів цього стану. є актуальним і своєчасним, має вагомe медико-соціальне значення.

### **Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота виконувалась у рамках двох комплексних 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).



## Наукова новизна досліджень і одержаних результатів

Наукова новизна даної дисертаційної роботи є безсумнівною. Вперше, ґрунтуючись на результатах комплексного клініко-параклінічного обстеження, отримано нову інформацію про особливості динаміки клінічних проявів ВАП у значно недоношених новонароджених дітей (гестаційний вік менше 32 тижнів, маса тіла при народженні менше 1500 г) залежно від тактики надання допомоги, й при цьому зазначено, що у 72 % таких дітей закриття гемодинамічно незначущої ВАП може відбуватись без фармакологічних і/або хірургічних утручань, а частота виявлення ВАП на момент виписки достовірно не відрізняється залежно від тактики надання допомоги.

У проведеному рандомізованому контрольованому “non-inferiority” дослідженні, безсумнівною перевагою якого був проспективний дизайн і рандомізоване призначення лікування значно недоношеним немовлятам із ВАП діаметром  $>1,5$  мм у перші 3 доби життя, які перебували в умовах вітчизняних відділень інтенсивної терапії, отримано докази того, що раннє фармакологічне лікування ВАП порівняно з очікувальною тактикою забезпечує вірогідно частіше і скоріше закриття протоки у цих дітей, однак це не супроводжується покращенням показників їх виживання і зменшенням тяжкої захворюваності.

Вперше в популяції значно недоношених новонароджених немовлят (з ВАП діаметром  $> 1,5$  мм) були визначені:

- сироваткові рівні NT-proBNP, які дозволяли прогнозувати ефективність медикаментозного закриття ВАП в перші 10 днів життя (рівень NT-proBNP у сироватці крові  $> 23800$  пг/мл у віці 2-3 діб, 95 % чутливість і 75 % специфічність);

- сироваткові рівні NT-proBNP, які дозволяли вірогідно прогнозувати формування ГЗВАП (вміст NT-proBNP  $\geq 12000$  пг/мл у віці 2-3 діб, 100 % чутливість і 80 % специфічність);

- сироваткові рівні NT-proBNP, які дозволяють вірогідно прогнозувати формування БЛД або смерті (вміст NT-proBNP  $\geq 17745$  пк/мл на 2-3 добу, 55 % чутливістю і 81 % специфічність; вміст NT-proBNP  $\geq 3537$  пк/мл на 8-9 добу, 60 % чутливістю і 89 % специфічність).

Були розширені знання щодо наслідків проведеного лікування і було доведено, що фармакологічне лікування не зменшувало ризик виникнення БЛД або смерті. На підставі проведених досліджень розширено доказову базу щодо алгоритму проведення медикаментозного закриття ВАП у передчасно народжених дітей.

Доведено, що за наявності протипоказань до застосування інгібіторів



ЦОГ парацетамол може бути використаним як ефективна і безпечна альтернативі ібупрофену при спробі фармакологічного закриття ВАП. Ректальне введення ібупрофену, порівняно з його внутрішньовенним застосуванням, є можливим незалежно від стану дитини і толерантності до ентерального харчування.

Новизною представленого дослідження є також розроблений алгоритм діагностики та використання медикаментозного або хірургічного лікування ВАП у передчасно народжених дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів, масою тіла при народженні менше 1500 г, який дає змогу нівелювати суб'єктивний чинник у визначенні тактики надання допомоги й об'єктивно оцінити прогностичну цінність системних концентрацій NTproBNP щодо наявності ГЗВАП.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

На основі узагальнення та аналізу отриманих результатів автором доповнені теоретичні знання інтенсивної неонатології в частині удосконалення системи заходів щодо алгоритму діагностики та лікування ГЗВАП у значно недоношених новонароджених дітей.

Автором обґрунтовано доцільність у передчасно народжених немовлят з терміном гестації < 32 тижнів, які мали ВАП > 1,5 мм в перші 72 години життя, дослідження рівнів NT-proBNP на 2-3 добу життя для прогнозування неефективності фармакологічного лікування ВАП в перші 10 днів життя та для формування гЗВАП, на 2-3 добу і на 8-9 добу життя для прогнозування формування БЛД або смерті. Доведено, що парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену при медикаментозному закритті ВАП, а ректальне введення ібупрофену є прийнятною альтернативою його внутрішньовенному і внутрішньому застосуванню.

Результати дослідження переконливо свідчать про необхідність запровадження стандартизованого підходу в оцінці тяжкості ВАП у значно недоношених дітей та алгоритму диференційованої допомоги.

Відповідні рекомендації представлено в інформаційному листі: «Використання біохімічного маркера у діагностиці гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у передчасно народжених дітей». Результати дослідження впроваджено в практику відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Запорізької обласної клінічної лікарні» Запорізької обласної ради, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України», КП «Волинського обласного територіального медичного об'єднання материнства і дитинства» Волинської обласної ради, КНП «Міської багатопрофільної клінічної лікарні матері та



дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» Дніпровської міської ради.

Результати досліджень, проведених під час виконання дисертації, потребують подальшого впровадження у діяльність лікувальних закладів, науково-дослідних установ, а також у навчальний процес неонатологічних та педіатричних кафедр медичних університетів.

### **Оцінка науково-методичного рівня проведеного дослідження**

Наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації, мають високий рівень теоретико-методологічного та практичного обґрунтування, про що свідчить використання широкої бази літературних джерел за темою дисертації та ретельний підхід до аналітики проблеми. Чітко сформульована мета дослідження та визначені завдання, вирішення яких дозволили досягти мети в повній мірі.

Адекватним та сучасним є розроблений та використаний алгоритм обстеження новонароджених дітей (робота виконувалась на двох етапах й у 3 напрямках) з використанням інформативних та валідних методів біохімічного та інструментального обстеження, що дало змогу запропонувати сучасний діагностично-лікувальний алгоритм ведення значно недоношених дітей з ВАП. Використані методи статистичної обробки отриманих результатів переконливо доводять вірогідність отриманих даних, висновків та рекомендацій, які наведені в дисертаційній роботі.

### **Ступінь обґрунтованості положень, висновків, рекомендацій, які сформульовані у дисертації**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, базується на достатній кількості спостережень (включені 299 передчасно народжених немовлят масою тіла  $\leq 1500$  г і терміном гестації  $\leq 32$  тиж.), розробленому дизайні досліджень, який відповідав меті та завданням роботи, а також на сучасному методологічному підході з використанням клінічних (дані анамнезу, повне об'єктивне обстеження, оцінка тяжкості загального стану і тяжкості ВАП), стандартних лабораторних (загальний аналіз крові, вміст глюкози, електролітів, С-реактивного білка і білірубину в крові, дослідження газового складу і кислотно-лужного стану крові), спеціальних лабораторних (визначення концентрації NT-proBNP в сироватці крові), інструментальних (ехокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки, нейросонографія), мікробіологічних методів дослідження (посіви крові, ліквору, трахеального аспірату), а також статистичної обробки даних з використанням параметричної і непараметричної статистики та ROC аналізу.



### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта фактів академічного плагиату не виявлено. Робота відповідає принципам наукової доброчесності.

### **Особистий внесок здобувача**

Визначення ідеї дослідження, постановка мети та задач, розробка етапів його проведення та дизайну виконання, обговорення поточних результатів дослідження здійснювалися разом з науковим керівником, д.мед.н, професором Д.О.Добрянським. Дисертанткою самостійно виконаний літературний та патентний пошук, узагальнені його результати для визначення напрямків дослідження, проаналізовано дані сучасної наукової літератури за темою роботи. Дисертанткою самостійно був набраний і проаналізований клінічний матеріал. Здобувачка самостійно виконувала ехокардіографічне обстеження всіх пацієнтів.

Дисертантка особисто систематизувала отримані результати, створила електронну базу даних для подальших статистичних розрахунків, написала усі розділи дисертаційної роботи, підготувала отримані дані до публікацій та виступів на конференціях. У публікаціях, написаних у співавторстві, дисертантці належить ідея видання, отримання й обробка результатів, написання і підготовка до друку рукописів.

Всі розділи дисертації, висновки та рекомендації сформульовано та написано здобувачем самостійно.

### **Повнота викладення матеріалу дисертації в опублікованих працях**

Основні положення роботи було апробовано на III Конгресі об'єднаних європейських неонатальних наукових товариств (Маастрихт, 2019), VIII Конгресі Європейської Академії педіатричних наукових товариств (Барселона, 2020), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (Харків, 2021), IV Конгресі об'єднаних європейських неонатальних наукових товариств (Афіни, 2021), III Полтавських перинатальних читаннях ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» (Полтава, 2021).

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них – 3 статті у наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та входять у наукометричні бази даних, 3 статті у зарубіжних журналах віднесених до



першої і третьої квартилі (всі видання цитуються у базі Scopus, одне видання (Q1) належить європейській країні, яка є членом Організації економічного співробітництва та розвитку), 3 публікації у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій (з них 2 – в іноземних), 1 інформаційний лист.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота оформлена у відповідності до вимог ДАК України. Вона присвячена вирішенню актуального наукового завдання, що полягає в оптимізації медичної допомоги передчасно народженим дітям з відкритою артеріальною протокою шляхом впровадження диференційованого підходу до призначення консервативного і хірургічного лікування на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, даних ехокардіографії й окремих біохімічних маркерів цього стану.

Дисертацію викладено на 201 сторінці комп'ютерного тексту та ілюстровано 9 рисунками та 31 таблицею. Рисунки та таблиці оформлені згідно до вимог, наочні та інформативні. Наукова праця складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури і двох додатків. Список використаних джерел включає 242 найменування (10 - кирилицею та 232 - латиницею).

Зміст дисертаційної роботи побудований на відповідному первинному матеріалі, аналіз та узагальнення якого дали можливість сформулювати основні наукові положення, висновки та рекомендації, які логічно витікають з матеріалів дисертації і є науково обґрунтованими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

У «Вступі» автором на підставі аналізу наукових джерел визначена актуальність проведення наукового дослідження. Здобувачка акцентувала увагу на сучасних проблемах ведення передчасно народжених дітей з відкритою артеріальною протокою. Мета дослідження є чіткою і впливає з актуальності теми дисертаційної роботи. Здобувачем сформульовано п'ять задач, які є логічним відображенням поставленої мети. Чітко визначені об'єкт та предмет дослідження, обґрунтована наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів.

У першому розділі «Огляд літератури» дисертанткою проведено аналіз сучасного стану проблеми ВАП у значно недоношених новонароджених. Надана характеристика значення ВАП у фізіології і патології передчасно народжених дітей, етіології та патофізіології ВАП. Представлена інформація про еволюцію підходів до діагностики,



профілактики і лікувальних утручань при ВАП, аналіз сучасних підходів до визначення гемодинамічної значущості ВАП, клінічної характеристики гЗВАП, ехокардіографічної діагностики гемодинамічно значущої ВАП та використання біохімічних маркерів для діагностики гемодинамічно значущої ВАП.

Проведений аналіз тактики допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП. Показано, що підходи до надання медичної допомоги значно недоношеним народженим з ВАП змінюються з плином часу. На сьогодні найважливішими тенденціями є зменшення частоти хірургічної перев'язки ВАП та зростання відсоткової кількості немовлят, щодо яких застосовували очікувальну тактику або консервативні заходи.

Встановлено, що згідно з даними досліджень персистенція ВАП асоціюється з підвищеними захворюваністю та смертністю передчасно народжених немовлят з терміном гестації < 32 тижнів, а відомі методи лікування ВАП не зменшують частоти зазначених захворювань. Так як залишається багато невирішених питань стосовно потреби і тактики лікування гЗВАП, а також діагностичних критеріїв цього стану, то необхідним є вивчення біохімічних маркерів, які асоціюються з ГЗВАП, зокрема NTproBNP.

В цілому, огляд літератури написаний на високому методологічному рівні, що дозволило дисертанту обґрунтувати необхідність проведення досліджень.

**Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень»** присвячений загальній характеристиці дизайну дослідження, критеріям включення та виключення пацієнтів та опису клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження.

Дисертаційна робота виконувалась на базі відділень інтенсивної терапії недоношених новонароджених дітей і патології недоношених новонароджених дітей КНЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Робота мала два етапи. Перший етап передбачав вивчення клінічної еволюції ВАП залежно від тактики надання допомоги, порівняння ефективності фармакологічного закриття ВАП ібупрофеном або парацетамолом, а також оцінку ефективності та доцільності очікувальної тактики допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП у ретроспективному когортному дослідженні (включені 80 недоношених дітей з масою тіла  $\leq 1500$  г, гестаційним віком  $\leq 32$  тиж). Другий етап роботи передбачав вивчення прогностичної цінності сироваткових концентрацій NT-proBNP щодо клінічної еволюції ВАП, порівняння клінічної ефективності ректального застосування ібупрофену і внутрішньовенного призначення парацетамолу,



порівняння ефективності та безпеки ранньої лікувальної й очікувальної тактики допомоги значно недоношеним немовлятам з ВАП. Завдання цього етапу роботи виконувались у відкритому рандомізованому контрольованому “non-inferiority” клінічному дослідженні (реєстраційний номер дослідження у ClinicalTrials.gov – NCT03860428). В дослідження були залучені 208 передчасно народжених немовлят.

Дисертанткою представлений детальний опис клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Використані здобувачкою методи дослідження є сучасними та адекватними поставленим завданням.

В розділі була описана процедура рандомізації та статистично обґрунтована кількість дітей в кожній з груп спостереження.

Обробка результатів дослідження проводилась за допомогою стандартних методів описової статистики, категоріального, порівняльного, кореляційного і логістичного регресійного аналізів, ROC-аналізу. Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм.

Дані розділу доводять, що методологічні підходи були повністю адекватні меті та завданням роботи, відповідали сучасному науковому рівню. Суттєвих зауважень до розділу не було.

У третьому розділі **«Сучасні особливості клінічної еволюції ВАП у значно недоношених немовлят залежно від тактики надання допомоги»** представлена порівняльна ефективність різних підходів до надання медичної допомоги значно недоношеним новонародженим з ВАП.

В розділі представлено результати ретроспективного когортного дослідження з включенням 80 недоношених дітей з ехокардіографічно підтвердженим діагнозом ВАП, які народились з масою тіла  $\leq 1500$  г і гестаційним віком  $\leq 32$  тижнів і лікувались у спеціалізованих неонатологічних відділеннях Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2013-2015 рр. Тридцять з них отримували ібупрофен, 21 дитину лікували парацетамолом, а у 29 новонароджених застосовували очікувальну тактику. В розділі представлена детальна клініко-параклінічна характеристика сформованих груп.

В ході проведених досліджень було показано, що у 72 % значно недоношених немовлят закриття гемодинамічно незначущої протоки відбувається без фармакологічних і/або хірургічних утручань (тож, за відсутності гемодинамічної значущості протоки очікувальна тактика є ефективною й безпечною). Доведено, що фармакологічне закриття ВАП не забезпечувало кращого результату порівняно з дітьми, в яких застосовували



очікувальну тактику (при цьому зазначено, що середній діаметр ВАП у немовлят у групі спостереження був незначно, але достовірно меншим, ніж у дітей, які отримували лікування).

Матеріали розділу обгрунтовано і логічно доводять, що парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену у спробі фармакологічного закриття гЗВАП.

Розділ закінчується сформульованими висновками та списком опублікованих робіт, Загалом розділ добре ілюстрований, побудований методично і коректно.

В розділі 4 «Прогностична значущість NT-proBNP щодо клінічної еволюції ВАП, віддалених результатів лікування та формування бронхолегневої дисплазії» показана прогностична цінність визначення концентрації NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених немовлят щодо гемодинамічної значущості ВАП; прогностичні значення концентрації NT-proBNP щодо раннього закриття ВАП; взаємозв'язок між наявністю ВАП, рівнем NT-proBNP та БЛД/смертю у значно недоношених новонароджених; порівняння рівня NT-proBNP у значно недоношених новонароджених з відкритою та закритою АП в перші 72 год життя.

Прогностичну цінність концентрацій NT-proBNP вивчали у 52 передчасно народжених немовлят, залучених у проспективне рандомізоване контрольоване дослідження: 27 дітей після включення у дослідження отримували ібупрофен (n=13) або парацетамол (n=14); очікувальну тактику застосовували у 25 новонароджених. За підсумками ехокардіографічного та клінічного моніторингу ретроспективно були сформовані 2 підгрупи немовлят: у 22 з них була гЗВАП (підгрупа гЗВАП), а у 30 – ВАП була гемодинамічно незначущою (підгрупа ВАП).

Було показано, що концентрація NT-proBNP у сироватці крові  $\geq 12000$  пг/мл у значно недоношених немовлят з ВАП діаметром  $> 1,5$  мм у середньому віці 2 діб мала 100 % чутливість і 80 % специфічність для підтвердження наявності гЗВАП. Концентрація NT-proBNP у сироватці крові  $\leq 23800$  пг/мл у значно недоношених немовлят з ВАП діаметром  $> 1,5$  мм у середньому віці 2 діб мала 95 % чутливість і 75 % специфічність для підтвердження можливості закриття протоки протягом перших 10 днів у відповідь на специфічне фармакологічне лікування.

Середній сироватковий вміст NT-proBNP на 8-9 добу життя у дітей, які пізніше померли або вижили з БЛД залежав від наявності стійкої ВАП до 10 доби життя (7019,5 [3988,5-29134,5] пг/мл у немовлят зі стійкої ВАП до 10 доби життя проти 1805,5 [1305-3555] пг/мл у дітей із закритою артеріальною протокою до 10 доби життя;  $p < 0,05$ ).



Доведено, що концентрація NT-proBNP у сироватці крові на 2-3 та 8-9 добу життя дозволяла достовірно прогнозувати формування БЛД або смерть у немовлят з гестаційним віком < 32 тиж. Незалежно від ризику смерті або формування БЛД сироватковий вміст NT-proBNP у сироватці крові значно недоношених дітей на 2-3 добу життя був вищим за наявності гЗВАП, а на 8-9 добу життя – за наявності стійкої ВАП.

Розділ побудовано логічно, послідовно, ілюстровано таблицями та завершено висновками та списком опублікованих робіт.

В розділі 5 «**Порівняння клінічної ефективності і безпеки парацетамолу проти ібупрофену у фармакологічному лікуванні ВАП у передчасно народжених дітей**» приведене порівняння ефективності та безпеки фармакологічного закриття ВАП ібупрофеном та парацетамолу. Використані дані 104 передчасно народжених немовлят, залучених у проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, яке порівнювало ефективність та безпеку ранньої лікувальної й очікувальної тактики допомоги значно недоношеним немовлятам з ВАП: 104 дітини отримали ібупрофен (n=52) або парацетамол (n=52) протягом перших 3 днів життя.

На підставі результатів всебічного порівняння клініко-параклінічних даних визначених груп було доведено, що ібупрофен і парацетамол вірогідно не відрізнялись за своєю ефективністю і парацетамол може бути ефективною і безпечною альтернативою ібупрофену у спробі фармакологічного закриття ВАП, особливо якщо є протипоказання до застосування інгібіторів ЦОГ

Розділ побудований методично та коректно, ілюстрований таблицями, але, на думку опонента, міг би бути об'єднаним з наступним розділом.

В розділі 6 «**Порівняння ефективності та безпеки раннього лікування (парацетамолом і ібупрофеном) й очікувальної тактики допомоги значно недоношених немовлятам з ВАП**» приведені результати такого порівняння.

У розділі використані результати відкритого проспективного рандомізованого контрольованого “non-inferiority” клінічного дослідження 208 передчасно народжених немовлят з терміном гестації < 32 тиж, які лікувались в неонатологічних відділеннях КНЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у період з березня 2019 р. по липень 2021 р.: 104 дітини отримали ібупрофен (n=52) або парацетамол (n=52) протягом перших 3 днів життя, очікувальну тактику застосовували у 104 новонароджених.

Було доведено, що порівняно з очікувальною тактикою раннє лікування забезпечує вірогідно частіше і скоріше закриття АП у недоношених немовлят з терміном гестації < 32 тижнів, однак це не супроводжується покращенням показників їх виживання і зменшенням



захворюваності. Частота ВАП на момент первинної виписки достовірно не відрізняється залежно від тактики надання допомоги.

Висновки за розділом змістовні та закономірно відображають отримані результати.

**Сьомий розділ** присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів. В цьому розділі описані проведені дисертантом співставлення клінічних, інструментальних, біохімічних даних щодо діагностичної та лікувальної тактики при ГЗВАП у значно недоношених новонароджених дітей та представлена стратегія оптимізації допомоги значно недоношеним дітям з відкритою артеріальною протокою. В розділі представлено детальне порівняння результатів власних досліджень з аналізом сучасних літературних джерел.

**Сім висновків** роботи повністю відповідають змісту дисертації, є науково обґрунтованими та статистично доведеними, відповідають меті та завданням дослідження. Після висновків наведено перелік **практичних рекомендацій**, які є змістовними, послідовно сформульованими і можуть бути використані для покращення діагностики та лікування ГЗВАП у значно недоношених новонароджених дітей.

**Список використаних джерел** оформлений згідно до вимог. Основна частина джерел сучасні, опубліковані в останні 3-5 років.

#### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження.**

Критичних зауважень чи заперечень принципового характеру до дисертації немає. Робота містить незначну кількість орфографічних помилок, відсутні клінічні приклади, які могли б підкреслити як теоретичну, так і практичну значимість роботи. На думку опонента слід було б об'єднати розділи 5 та 6. Але ці недоліки не мають впливу на якість та наукове значення дисертаційної роботи.

У плані дискусії хотілося б почути думку дисертанта щодо таких запитань:

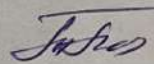
1. Чим Ви можете пояснити той факт, що асоціації між гзВАП і тяжкою неонатальною захворюваністю відрізняються у різних дослідженнях?
2. В якій мірі висновки Вашого дослідження могли бути застосованими щодо групи недоношених новонароджених з гестаційним віком менше 28 тижнів?
3. Чи використовувалась в дослідженні практика помірною щоденного обмеження рідини та діуретична терапія у недоношених новонароджених з ГЗВАП?



## Висновок відповідність дисертації встановленим вимогам

За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, діапазоном методик і методологією дослідження, теоретичною і практичною цінністю, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності 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 3  
та неонатології Дніпровського  
державного медичного університету,  
д.мед.н, професор



Тетяна МАВРОПУЛО

