

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента – доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії №3 та неонатології ННПО Харківського національного медичного університету Клименко Тетяни Михайлівни на дисертаційну роботу Крецу Наталії Минодорівни на тему: «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.063 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що створена згідно наказу в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 40/Д від 15.05.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 12 від 27.04.2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії, з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»**

### **Актуальність теми дослідження.**

Неонатальний сепсис, незважаючи на значні успіхи в області неонатології та удосконалення терапевтичних стратегій, залишається провідною причиною захворюваності і смертності у всьому світі. Хоча клінічні прояви неонатального сепсису, як правило, неспецифічні, його швидкий розвиток і потенційна загроза життю вимагають надійних маркерів для раннього його виявлення.

На сьогодні, чітко встановлено, що перебіг септичного процесу у новонароджених різко загострюється, а його прогноз погіршується за наявності синдрому мультиорганної дисфункції. Саме кардіоваскулярна дисфункція є загально визнаним ускладненням важкого сепсису та септичного шоку. Виходячи з ризику залучення міокарда у патологічний процес при неонатальному сепсисі та пов'язану із цим смертність, а також відсутність «золотого стандарту» у діагностиці та прогнозуванні даного ускладнення септичного процесу, раннє розпізнання і вчасна корекція сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених залишаються потребою часу.

Тому сьогодні, з метою удосконалення підходу ведення новонароджених з сепсисом, зменшення показників захворюваності, інвалідності та смертності, актуальним науковим напрямком є пошук нових діагностичних маркерів з високою прогностичною значимістю.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота являлася фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку» № держреєстрації 0117U002358. Дисертантка є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

**Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів** дисертаційної роботи Крецу Н.М. полягає у тому, що розширено сучасні уявлення щодо значення кардіоваскулярних порушень у формуванні мультиорганної дисфункції при сепсисі у новонароджених. В роботі вивчені клінічно-параклінічні маркери сепсис-асоційованого ураження серцево-судинної системи за альтернативного варіанту початку неонатального сепсису.

Уперше розроблено констеляційно-діагностичну таблицю, побудовану за результатами клінічних та параклінічних методів дослідження, які можуть використовуватись як самостійно так і в комплексі у верифікації сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, яка підвищує ризик летальності при неонатальному сепсисі. З використанням послідовного аналізу Ваальда у дисертаційному дослідженні розроблено діагностичну таблицю, яка дозволяє оптимізувати підхід до лікувальної тактики при сепсис-індукованій міокардіальній дисфункції у новонароджених. У роботі дисертанткою вперше проведено клініко-патоморфологічне співставлення, яке дозволило розширити уявлення про значимість сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в сучасній неонатальній практиці.

**Практичне значення** дисертаційного дослідження полягає в оптимізації верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених за допомогою доступних в практичній діяльності маркерів (лейкоцитарний індекс інтоксикації, перевищення амплітуди зубця S у I грудному відведенні, вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл).

Значним вкладом є розробка констеляційно-діагностичної таблиці по виявленню сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції, а також диференційно-діагностичної таблиці по верифікації фенотипу тяжкої форми міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом.

Результати досліджень впроваджені в практичну роботу обласних, міських та районних дитячих лікувально-профілактичних установ України у Хмельницькій, Дніпропетровській та Волинській областях.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, із них - 6 статей у фахових виданнях України; 2 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття – в закордонних виданнях, 11 тез доповідей. В опублікованих наукових роботах висвітлені основні результати власних досліджень, що завершуються висновками, які повністю відображають його результати.

**Послідовність викладу результатів дослідження і оцінка змісту дисертації.**

Побудова дисертації є традиційною. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків.

У **вступі** чітко відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування вибраного напрямку дослідження; сформульовані мета, задачі, предмет і методи дослідження. У розділі представлені дані наукової новизни та практичної цінності роботи, особистий внесок здобувача, кількість публікацій за темою дисертації.

**Розділ 1.** «Сепсис-індуковане ураження серця у новонароджених дітей» (огляд літератури) висвітлює основні наукові дані з проблеми, яка вивчається, та окреслює невирішені питання. Огляд подано академічно, без зайвої інформації. Проведений автором аналіз глибокий та цікавий. Дисертант демонструє обізнаність відносно сучасних аспектів обраної теми та розставляє чіткі акценти у дослідженні проблеми, визначає пріоритетні напрямки її вирішення.

У 2-му розділі «**Матеріали і методи дослідження**» наводиться загальна характеристика когорти обстежених хворих (117 новонароджених, яких розподілили на дві клінічні групи: основну групу сформували 87 пацієнтів із проявами неонатального сепсису; до контрольної групи спостереження увійшли 30 новонароджених, у яких інфекційно-запальний процес було виключено). У розділі подається порівняльний аналіз визначених груп спостереження. Приваблює продуманий дизайн роботи. Перелік застосованих методик та план обстеження пацієнтів наведено у повному обсязі, що дозволяє відтворити запропонований дизайн. Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети.

У **розділі 3** проведена комплексна оцінка клінічних проявів ураження кардіоваскулярної системи при ранньому і пізньому неонатальному сепсисі. З урахуванням терміну маніфестації септичного процесу при ранньому та пізньому його варіантах, наведені результати порівняльного аналізу клінічно-параклінічних маркерів генералізованого інфекційно-запального процесу в новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів (ретроспективний аналіз) та у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених і виходжування немовлят, куди в подальшому хворі були переведені (проспективне спостереження). Отримані клінічно-параклінічні результати підтверджують доцільність запропонованого за дизайном розподілу клінічних груп, що наглядно висвітлюється у послідовно викладених матеріалах роботи. Проведений автором інтегральний аналіз клінічних, анамнестичних,

гематологічних, біохімічних та функціональних параметрів свідчить про глибокий узагальнюючий погляд на проблему та її вирішення.

**Четвертий розділ** детально висвітлює проведений на завершальному етапі дослідження кластерний аналіз за методом К-середніх результатів комплексного обстеження 87 новонароджених дітей із неонатальним сепсисом. Кластерний аналіз дозволив автору розподілити новонароджених на дві кластерні групи залежно від виразності проявів септичної міокардіальної дисфункції. Результати даного розділу демонструють виразний практичний вектор роботи, визначають доцільність та напрямки менеджменту, орієнтованого на персоніфікований підхід у веденні новонароджених із неонатальним сепсисом, зокрема за розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції.

**Розділ «Аналіз та узагальнення»** написаний стисло, лаконічно із зіставленням отриманих результатів дослідження та даних сучасної наукової літератури.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із суті проведених досліджень, вірогідні та обґрунтовані.

Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми та включає 208 джерел, домінують англомовні.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Усі наукові положення та рекомендації в дисертації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечена:

- використанням сучасних методів дослідження, адекватним поставленим завданням;
- використанням системного підходу до обстеження і лікування пацієнтів;

- вірогідністю отриманих кількісних даних, які математично опрацьовані із застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів, методично і науково правильно інтерпретовані.

### **Зауваження, побажання, запитання.**

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. Щодо недоліків оформлення можна вказати на деяку недостатність полемічності.
2. В розділі «Об'єкт та методи дослідження» було б доцільним вказати терміни визначення рівня прокальцитоніну у новонароджених з сепсисом?
3. У клінічній характеристиці було б доцільним вказати частоту септичних шоків у хворих новонароджених.
4. Було б доречним розтлумачити причини первинної реанімації в 57% випадків при ранньому неонатальному сепсисі та 75% при пізньому неонатальному сепсисі.

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

1. Чим відрізняється сепсис індукована міокардна дисфункція від серцево-судинної недостатності і синдрому транзиторної ішемії міокарду?
2. Як вплинуло перенесення оксидативного стресу (асфіксія, РДС та інш.) на середній рівень тропоніну у дітей із раннім неонатальним сепсисом?
3. У чому переваги застосованих шкал в роботі від загальноновизнаних критеріїв серцево-судинної недостатності у новонароджених?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Крецу Наталії Минодорівни на тему: «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі», науковий керівник доктор медичних наук, професор

Колоскова О.К., є завершеною самостійною науково-дослідною працею, в якій обґрунтоване нове рішення актуальної задачі сучасної неонатальної практики – покращення прогнозу при неонатальному сепсисі шляхом оптимізації діагностики та тактики ведення новонароджених із сепсис-індукованими кардіоваскулярними розладами з використання розробленого диференційованого підходу та, зокрема, підкреслюється персоніфікований менеджмент неонатального сепсису.

Дисертація Крецу Наталії Минодорівни за актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених завдань повністю відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

Професор кафедри педіатрії №3  
та неонатології ННПО  
Харківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



*Клименко Т.*

Тетяна КЛИМЕНКО