

## **ВИСНОВОК**

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертаційної роботи Крецу Наталії Минодорівни на тему  
«Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних  
порушень при неонатальному сепсисі» на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії в галузі знань**

**22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 – Медицина**

## **ВИТЯГ**

із спільного засідання наукової комісії і кафедр: педіатрії та дитячих інфекційних хвороб; пропедевтики внутрішніх хвороб; педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету від 7.03.2023 року

### **Присутні:**

Голова засідання: проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків, д. мед. н., професор Грицюк М.І.,

д. мед. н., професор Колоскова О.К.

д. мед. н., професор Ілащук Т.О.,

д. мед. н., доцент Нечитайло Д.Ю.,

д. мед. н., доцент Іванова Л.А.,

д. мед. н., доцент Власова О.В.,

к. мед. н., доцент Колюбакіна Л.В.,

к. мед. н., доцент Богуцька Н.К.,

к. мед. н., доцент Гарас М.Н.,

к. мед. н., доцент Горбатюк І.Б.,

к. мед. н., доцент Хільчевська В.С.,

к. мед. н., доцент Шахова О.О.,

доктор філософії, асистент Буринюк-Глов'як Х.П.

Секретар засідання: начальник наукового відділу з сектором інноваційного розвитку, доктор філософії Доманчук Т.І

## **ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії здобувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Крецу Наталії Минодорівни на тему: «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

**Науковий керівний:** д. мед. н., професор Колоскова Олена Костянтинівна, завідувачка кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

### **Рецензенти:**

1. Доктор медичних наук, професор Ілащук Тетяна Олександрівна, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.
2. Доктор медичних наук, доцент Нечитайло Дмитро Юрійович, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

**СЛУХАЛИ:** доповідь здобувачки Крецу Н.М., яка виклала суть та основні положення дисертації на тему: «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі».

Здобувачка обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну та актуальність виконаної роботи. Доповіла про обсяги та характеристику методів дослідження на кожному етапі. Охарактеризувала отримані результати і оголосила висновки (15хв).

У науковій дискусії взяли участь: д. мед. н., професор Ілащук Т.О., д. мед. н., доцент Нечитайло Д.Ю., д. мед. н., доцент Іванова Л.А., к. мед. н., доцент Колюбакіна Л.В., д. мед. н., доцент Власова О.В.

### **Питання задавали:**

1. **Д. мед. н., професор Ілащук Т.О.**, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету.

**Запитання: 1.** В розділі присвяченому кластерному аналізу Вами не встановлено значущих відмінностей за результатами Ехо-КГ, з чим Ви це пов'язуєте??

**Здобувач:** Дякую за запитання, Тетяно Олександрівно.

Згідно даних літератури та сучасних рекомендацій Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації функціональним методом, який дозволяє виявити так звані «деформації» міокарду, куди власне відносять і сепсис-індуковану міокардіальну дисфункцію (СІМД), на ранніх етапах її розвитку як з дослідницькою метою, так і в рутинній клінічній практиці є 2D-спекл-трекінг ехокардіографія.

Тому, на жаль, дослідження виконані на звичайній апаратурі для ультразвукового дослідження в нашому дослідженні свідчили про недостатню ефективність та неточності зазначених функціональних маркерів у верифікації залучення серцево-судинної системи до генералізованого інфекційно-запального процесу, що вимагає удосконалення методів ультразвукового обстеження.

**Запитання: 2.** Як вплинув розвиток сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції на показник летальності у Вашій роботі, оскільки Ви зазначили, що проводили гістологічне підтвердження даного ускладнення?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Тетяно Олександрівно.

Не дивлячись на проведене лікування в основній групі спостереження з діагнозом: Неонатальний сепсис, період септикопемії з розвитком поліорганної невідповідності померли 4 новонароджених у віці 10, 13, 15 та 39 днів. Клінічний діагноз в усіх випадках був підтверджений паталогоанатомічно і при мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу в інтерстиції міокарду відмічались ознаки мукоїдного набряку, фрагментації м'язових волокон та гідропічна дистрофія кардіоміоцитів, що додатково підтверджувало актуальність нашого дослідження.

**2. Д. мед. н., доцент Нечитайло Д.Ю.,** професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету.

**Запитання: 1.** Скажіть, будь ласка, яке практичне значення отриманих Вами результатів наукового дослідження?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Дмитро Юрійович.

З практичної точки зору, важливим досягненням нашого дослідження є оптимізація верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених за допомогою доступних маркерів (лейкоцитарний індекс інтоксикації більше 1,5 ум.од. (специфічність 82,4 %), перевищення амплітуди зубця S у I грудному відведенні (специфічність 80,4 %), вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл (специфічність 92,2 %).

Значним вкладом у практику охорони здоров'я новонароджених є розробка констеляційно-діагностичної таблиці по виявленню сепсис-асоційованої міокардіальної дисфункції (САМД), а також диференційно-діагностичної таблиці по верифікації фенотипу тяжкої форми міокардіальної дисфункції у новонароджених із сепсисом.

**Запитання: 2.** В чому полягає персоніфікований підхід в лікуванні новонароджених з сепсис-індукованою міокардіальною дисфункцією?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Дмитро Юрійович.

Саме розроблені в роботі констеляційно-діагностична таблиця та диференційно-діагностична таблиця дозволять на нашу думку забезпечити персоніфікований підхід в лікуванні новонароджених з САМД. За результатами доступних в практичній діяльності клінічних та параклінічних маркерів дослідження, які є складовими даних таблиць, ми можемо визначити чи наявний у дитини з сепсисом ризик розвитку міокардіальної дисфункції і відповідно за позитивного результату така дитина буде потребувати інтенсивного спостереження та вчасного медикаментозного лікування, корекції терапії з оцінкою необхідності застосування інотропної підтримку у вигляді монотерапії чи комбінації з двох препаратів, у проведенні навантаження об'ємом за наявності фенотипу із тяжкою формою сепсис-індукованої

міокардіальної дисфункції.

**3. Д. мед. н., доцент Іванова Лорина Алімівна,** професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.

**Запитання: 1.** На якому етапі вивчення сьогодні знаходиться питання розвитку сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Лорино Алімівно.

Грунтовні публікації, які присвячені міокардіальній дисфункції, яка індукується саме генералізованим інфекційно-запальним процесом почали з'являтися в закордонних публікаціях з 2019-2020 рр. Це насамперед роботи наукових установ США, Великобританії, Китаю. Якщо аналізувати останні закордонні публікації, то більшість досліджень спрямовані на вивчення патогенетичних механізмів розвитку САМД, зокрема, ролі окислювального стресу та міохондріальної дисфункції, а також питань вчасної верифікації даного ускладнення.

Стосовно опрацьованих вітчизняних джерел, то все ж більшість з них присвячені розвитку міокардіальної дисфункції, яка викликана гіпоксично-ішемічними чинниками. Тому, на нашу думку тема нашого дослідження є сучасною, актуальною і потребує подальшого вивчення.

**Запитання: 2.** Чи вивчали Ви у своїй роботі якісь патогенетичні особливості ураження серця генералізованим інфекційно-запальним процесом?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Лорино Алімівно.

Хоча наше дисертаційне дослідження має клінічне спрямування, все ж враховуючи, що генералізований інфекційно-запальний процес є потужним тригером, який ініціює посилення окислювальних реакцій, які негативно впливають на біоелектричні процеси в кардіоміоцитах, нами було визначено і проаналізовано вміст продуктів окислювальної модифікації білків (ОМБ) у периферійній крові обстежуваних новонароджених за їх реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним. Встановлено, що у новонароджених з виразними

проявами сепсис-індукованої міокардіальною дисфункцією відмічається тенденція до підвищення рівня продуктів ОМБ плазми крові як основного так і нейтрального характеру, що відображено у 4 розділі нашої роботи, який присвячений кластерному аналізу.

**4. Д. мед. н., доцент Колюбакіна Л.В.,** доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.

**Запитання: 1.** Чи застосовувались вазоактивні препарати у обстежуваних новонароджених у вигляді монотерапії чи в комбінаціях, і які були середньотерапевтичні дози та тривалість їх застосування?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Ларисо Вікторівно.

Якщо аналізувати терапію вазо активними препаратами, то тривалість інотропної підтримки на етапі пологодопоміжних закладів (за даними ретроспективного аналізу) складала  $3,1 \pm 0,43$  доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну  $6,2 \pm 0,5$  мкг/кг/хв. У ВІТН Обласної дитячої клінічної лікарні відповідно  $5,25 \pm 0,97$  доби з середньотерапевтичною дозою добутаміну  $6,9 \pm 0,81$  мкг/кг/хв. Дофамін призначався лише на етапі ВІТН у 8 % новонароджених в середньотерапевтичній дозі  $9,3 \pm 1,3$  мкг/кг/хв, тривалістю  $5,1 \pm 1,16$  доби

**Запитання: 2.** Чи виявили Ви на ЕКГ специфічні ознаки, які б свідчили про розвиток сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Ларисо Вікторівно.

Одним з найбільш загрозливих ускладнень НС із залученням кардіоваскулярної системи є розвиток недостатності лівого шлуночка, яке згідно даних літератури проявляється зростання амплітуди зубця S у V1 та R у V6. Слід відмітити, що дані електрокардіографічні маркери є морфометричними і їхнє значення безпосередньо залежить від терміну гестації та маси тіла. Проведений аналіз дозволив встановити, що ці маркери володіють достатньою діагностичною цінністю і на наш погляд це свідчить про

доцільність доповнення програми моніторингу за пацієнтами з НС електрокардіографічним обстеженням ще в умовах пологодопоміжних закладів з метою своєчасного виявлення сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції.

**5. Д мед. н., доцент Власова О.В.,** доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету.

**Запитання: 1.** Чи виявили Ви відмінності у розвиток кардіоваскулярних порушень у обстежуваних новонароджених залежно від терміну дебюту НС?

**Здобувач:** Дякую за запитання, Олено Василівно.

Проведений нами аналіз дійсно дозволив встановити певні відмінності залежно від терміну дебюту НС. Так, ранній дебют НС проявлявся приглушеністю серцевих тонів у 38,5 %, термолабільністю – у 69,2 % хворих та необхідністю проведення навантаження об'ємом в пологовій залі і повторного навантаження об'ємом 10 мл/кг в умовах ПТГ у кожного п'ятого новонародженого, що сприяло відносно агресивнішому лікуванню таких немовлят ніж хворих підгрупи ПНС, які отримували більш ліберальне лікування упродовж перших 72 годин позаутробного життя. Проте, в динаміці у новонароджених з ПНС спостерігались вираженіша тенденція до уповільнення ЧСС до  $112 \pm 8,8$  уд/хвилину, приглушеність серцевих тонів і розвиток потреби у підтримці об'ємом та дещо вищої дози та тривалішої інотропної підтримки в порівнянні з представниками з РНС. Слід зауважити, що оцінка кардіоваскулярної дисфункції у новонароджених груп порівняння за констеляційною шкалою nSOFA у середніх значеннях достовірно теж не відрізнялася, проте кореляційний аналіз свідчив про тенденцію до глибших порушень у новонароджених саме за ПНС.

### **1. Виконання освітньо-наукової програми.**

Здобувачкою Крецу Наталією Минодорівною повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Буковинського державного медичного університету.

Здобувачка Крецу Наталія Минодорівна здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 228 «Педіатрія»; оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

**2. Виконання індивідуального плану наукової роботи** (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Крецу Наталії Минодорівни був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 26.04.2018 р. (протокол №8). Науковий керівник, доктор медичних наук, професор Колоскова Олена Костянтинівна, завідувачка кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 2018-2022 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи здобувачки Крецу Наталії Минодорівни виконано своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, інструментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.



### **3. Актуальність дисертації.**

На сьогоднішній день за даними міжнародних джерел сепсис надалі залишається провідною причиною смерті немовлят у всіх країнах світу, навіть в економічно розвинутих. Висока смертність новонароджених від інфекційних причин обумовлена труднощами ранньої діагностики, складністю профілактики та лікування. Однією з причин летального наслідку у новонароджених із сепсисом є гостра серцева недостатність. Участь міокарда у сепсисі, а саме, так звана «септична кардіоміопатія», на сьогодні вже добре задокументована, але ще недостатньо вивчена. Особливо це стосується неонатальної практики, де питання міокардіальної дисфункції при генералізованій інфекції видаються ще більш дискусійними, особливо при неонатальному сепсисі за різного терміну гестації хворих.

Окремо слід відмітити, що існуючі клінічні настанови, містять все більше рекомендацій відносно загального ведення новонароджених з сепсисом і жодна з них не має рекомендацій, які враховують індивідуальні особливості перебігу такого ускладнення як сепсис-асоційована міокардіальна дисфункція.

Все вище зазначене свідчить, що тема дисертаційного дослідження є соціально значимою та актуальною.

**4. Тема дисертації затверджена** Вченою радою Буковинського державного медичного університету як «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» (протокол №8 від 26.04.2018 р.).

### **5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження здобувачки Крецу Наталії Минодорівни на тему «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» виконано в межах 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 та є її фрагментом. Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

#### **6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.**

Здобувачкою визначені мета та завдання дослідження; розроблено його дизайн, обрані методи і визначені обсяги дослідження; проаналізовані дані фахової наукової літератури; власноруч сформована база даних пацієнтів; розроблено формуляри інформованої згоди для батьків та протоколи обстеження пацієнтів; створені журнали реєстрації пацієнтів; організовано підбір пацієнтів; здійснена статистична обробка, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, підготовлені таблиці і рисунки, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікацій наукові статті та тези.

#### **7. Нові науково обґрунтовані теоретичні та/або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.**

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я на підставі всебічного аналізу результатів комплексного обстеження, в роботі розширено сучасні уявлення щодо значення кардіоваскулярних порушень у формуванні мультиорганної дисфункції при неонатальному сепсисі. Так, отримано показники діагностичної цінності результатів параклінічного обстеження хворих на неонатальний сепсис, які дозволяють оптимізувати діагностичний процес при підозрі на сепсис-індуковану міокардіальну дисфункцію.

Вперше 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

Пріоритетним в роботі є виокремлення фенотипу хворих із тяжкою формою сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції на підставі результатів кластерного аналізу.

#### **8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

У роботі використані стандартні і високоінформативні сучасні методи дослідження. Аналізу піддано достатню кількість клінічного матеріалу. Отримані в цифровому значенні результати піддані статистичній обробці за сучасними методиками. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на матеріалі багатофакторного аналізу клінічного дослідження та лікування хворих.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Використані методики дослідження є такими, що дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному методичному рівні, що дало можливість авторці отримати вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків. Дисертанткою було проведено глибокий аналіз результатів дослідження, включаючи детальну статистичну обробку одержаних результатів, з використанням ліцензованих комп'ютерних програм Statistica-v.8.0. (SatSoft, USA) та Excel XP для Windows, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

### **9. Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації представлені на науково-практичних конференція:

1. 100-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, 11, 13, 18 лютого 2019 р.) – *публікація тез.*
2. Буковинський медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених, ВІМСО (м.Чернівці, 2-5 квітня 2019р.) – *публікація тез.*
3. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.) – *публікація тез, усна доповідь.*
4. Міжнародна науково-практична конференція «International scientific integration» (США, 13-14 листопада 2020 р.) – *публікація тез.*
5. 102-а підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 08, 10, 15 лютого 2021 р.) – *публікація тез, усна доповідь.*
6. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (м.Чернівці, 7-8 квітня 2021 р.) – *публікація тез.*
7. XV конгрес педіатрів України (м.Київ, 12-13 жовтня 2021 р.) – *стендова доповідь.*
8. 103-я підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного

медичного університету (м. Чернівці, 07, 09, 14 лютого 2022 р.) – *публікація тез, усна доповідь.*

9. II міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині» (м. Чернівці, 15-16 жовтня 2021 р.) – *публікація тез, усна доповідь.*
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю "ІППІ-2022: Інтернаціональна платформа інтегративної педіатрії" пам'яті видатного українського вченого педіатра академіка НАМН України Віталія Григоровича Майданника (м. Київ, 3-4 березня 2022 р.) – *усна доповідь.*
11. Науково-практична конференція «Перинатальні інфекції. Потенційні ризики для плода та новонародженого. Мультидисциплінарність допомоги» (Вінниця, 21-22 травня 2022 р) – *усна доповідь.*

**10. Повнота опублікованих результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації.**

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 20 наукових праць, в яких викладено основні наукові положення і прикладні результати роботи, у тому числі: 9 статей (із них 6 у фахових виданнях, 3 за кордоном), 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів різного рівня.

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в праці, опубліковані зі співавторами, є основним.

**11. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.**

Особистий внесок авторки в отриманні наукових результатів є основним: Здобувачкою самостійно опрацьовано дані літератури з проблемами, що вивчалися, спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн та методологію. Авторка самостійно обстежувала новонароджених та аналізувала дані історій хвороб дітей, хворих на неонатальний сепсис, створила клінічні групи порівняння, проводила комплексне обстеження. Здобувачем самостійно створено комп'ютерну базу даних, проведено їх всебічний статистичний аналіз, на підставі якого підготовлено до друку наукові праці та написані розділи дисертаційного дослідження. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в практику охорони здоров'я.

## **12. Висновок Комісії з питань етики.**

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України Буковинського державного медичного університету МОЗ України проведено біоетичну експертизу щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участі людини, схвалено формуляр інформованої згоди.

При виконанні роботи автор керувався принципами біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини з дотриманням основних положень Закону України № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я», ICH GCP (1996-2016 pp.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 pp.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., про що свідчить висновок Комісії з питань біомедичної етики БДМУ, зроблений на підставі аналізу рукопису дисертації та заповнених інформованих згод пацієнтів (протокол № 4 від 15 грудня 2022 р.).

### **13. Характеристика первинної документації.**

Проведено перевірку первинної документації дисертації Крецу Н.М., під час якого дійшли висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

### **14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату.**

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Крецу Н.М. на тему «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unichesk». Всі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність виконано та надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (98,8%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

### **15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації.**

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання.

Дисертаційна робота викладена українською мовою, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, додатків. Робота викладена на 185 сторінках, основний текст займає 149 аркушів. Матеріал

ілюстрований у 23 таблицях та 34 рисунках. Показчик літератури містить 208 джерел.

Анотація двома мовами включає: характеристику послідовних етапів дослідження у відповідності до мети та завдань, отримані результати та висновки.

### **16. Новизна дослідження та одержання результатів.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у розширенні сучасних уявлень щодо клініко-параклінічних особливостей розвитку кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі та їхньої ролі в структурі мультиорганної невідповідності індукованої септичним процесом. В роботі виявлено особливості формування НС з альтернативним терміном початку, що полягають у переважанні залучення респіраторної системи при ранньому дебюті та органів кардіоваскулярної системи – при пізньому.

Пріоритетними є отримані підтвердження того, що кардіоваскулярні порушення асоціюють із виразністю інфекційного запального процесу.

В роботі вперше запропоновано нові шляхи ведення новонароджених з сепсисом за рахунок розробки диференційованого алгоритму по верифікації сепсис-індукованого ураження кардіоваскулярної системи.

Вперше проведено клініко-патоморфологічне співставлення, яке дозволило розширити поняття значимості сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції.

### **17. Практичне значення роботи.**

Сформульовані основні наукові положення у дисертаційному дослідженні Крецу Наталії Минодорівни є практично цінними. На підставі отриманих результатів практичне значення даного дисертаційного дослідження полягає в удосконаленні верифікації сепсис-асоційованих кардіоваскулярних порушень у новонароджених за допомогою доступних в практичній діяльності маркерів (лейкоцитарний індекс інтоксикації більше 1,5 ум.од., перевищення амплітуди



зубця S у I грудному відведенні, вміст тропоніну I  $\geq 0,3$  нг/мл).

Значним вкладом у сучасну неонатальну практику 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.

### **18. Впровадження результатів дослідження в практику.**

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

### **19. Відповідність змісту дисертації вимогам що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Крецу Н.М. на тему «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» є завершеною, особисто виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання сучасної педіатричної практики - покращення прогнозу та персоніфікація менеджменту неонатального сепсису ускладненого кардіоваскулярними розладами.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Крецу Н.М. на тему «Удосконалення діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень при неонатальному сепсисі» повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та

скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів» та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Крецу Наталії Минодорівні звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» - 14 з 14 присутніх.

**Голова засідання**  
**проректор закладу вищої освіти**  
**з науково-педагогічної роботи**  
**та міжнародних зв'язків**  
**Буковинського державного**  
**медичного університету**  
**доктор медичних наук, професор**



**Мар'яна ГРИЦЮК**



*Handwritten signature: М. Грицюк*

*Handwritten signature: Наталія Минодорівна Крецу*

### Список публікацій здобувача

#### *Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Vlasova OV, Koliubakina LV, Krecu NM. Clinical-anamnestic peculiarities of the course of neonatal sepsis in newborns. Arch Balk Med Union. 2018;53(3):408-12. doi: [10.31688/ABMU.2018.53.3.15](https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.3.15) (Здобувач приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

2. Колюбакіна ЛВ, Крецу НМ. Клінічний випадок внутрішньоутробного мікст-інфікування у новонародженої дитини. Інфекційні хвороби. 2020;1:64-7. doi: [10.11603/1681-2727.2020.1.10783](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.1.10783) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

3. Колоскова ОК, Крецу НМ, Білоус ТМ. Щодо окремих клініко-параклінічних маркерів сепсис-індукованої міокардіальної дисфункції в новонароджених. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;2:41-8. doi: [10.15574/PP.2021.86.41](https://doi.org/10.15574/PP.2021.86.41) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

4. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. [Clinical-anamnestic and echocardiographic markers of neonatal sepsis at different gestation age of newborn](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.107-115). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;127(4):107-15. doi: [10.32345/USMYJ.4\(127\).2021.107-115](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(127).2021.107-115) (Здобувач виконала літературний пошук, проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

5. Крецу НМ, Колоскова ОК, Козьма ОМ. Клініко-лабораторні особливості перебігу раннього і пізнього неонатального сепсису на етапі пологодопоміжних закладів. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2022;10(1):25-32. doi: [10.21272/eumj.2022;10\(1\):25-32](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):25-32) (Здобувач запропонувала ідею публікації, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

6. Крецу НМ, Колоскова ОК, Шахова ОО. Міокардіальна дисфункція як складова поліорганної невідповідності. [Український журнал Перинатологія і](https://doi.org/10.15574/PP.2021.86.41)

Педіатрія. 2022;2:12-6. doi: [10.15574/PP.2022.90.12](https://doi.org/10.15574/PP.2022.90.12) (Здобувач запропонувала ідею публікації, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

7. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Peculiarities of changes in the cardiovascular system in the course of sepsis in newborns. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2022;18(2):157–62. doi: [10.15557/PiMR.2022.0023](https://doi.org/10.15557/PiMR.2022.0023) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

8. Koloskova OK, Kretsu NM. Diagnostics of septic myocardial dysfunction in neonates. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022;5:19-25. doi: [10.15574/SP.2022.125.19](https://doi.org/10.15574/SP.2022.125.19) (Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації::***

9. Крецу НМ. Оцінка стану кардіоваскулярної системи у померлих з неонатальним сепсисом. В: Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 11, 13, 18; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 316. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).

10. Крецу НМ. Стан кардіоваскулярної системи у хворих на неонатальний сепсис немовлят. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених, ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019;2019:252. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання та публікацію тез).

11. Крецу НМ. Діагностичне значення біомаркерів ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;13(3):30. (Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).

12. Крецу НМ. Лактатдегідрогеназа як маркер ураження кардіоваскулярної системи при неонатальному сепсисі. В: Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 292-3. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

13. Kretsu NM. Features of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. In: Proceedings international scientific and practical conference International scientific integration "2020"; 2020 Nov 13-14; Washington, USA. Washington; 2020, p. 222-3. *(Здобувач виконала аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

14. Kretsu NM. Some aspects of cardiovascular system lesion in neonates with sepsis. В: Матеріали підсумкової 102-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 8, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 268-9. *(Здобувач проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

15. Kretsu NM. Some clinical, laboratory and echocardiographic markers of myocardial septic dysfunction in neonates of various gestational age. В: Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021; 2021 Кві 7-8; Чернівці. ВІМСО Journal. 2021;2021:145 *(Здобувач проводила обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*

16. Крецу НМ, Козьма ОМ. Certain markers of the cardiovascular dysfunction in neonatal sepsis depending on the gestational age of newborns. В: Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ; 2021, с. 61-2. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

17. Крецу НМ. Електрокардіографічні маркери міокардіальної дисфункції у новонароджених з сепсисом. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 287-8. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

18. Колоскова ОК, Крецу НМ. Аналіз чинників ризику розвитку вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 42-3. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез)*

19. Колоскова ОК, Крецу НМ. Окремі клініко-параклінічні особливості вродженої пневмонії. В: Матеріали II міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю Респіраторна школа в педіатрії, отоларингології та сімейній медицині; 2021 Жов 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 43-4. *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, виконала літературний пошук, аналіз та статистичну обробку, публікацію тез).*

***Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

20. Kretsu N, Koloskova O, Bilous T. Markers of myocardial dysfunction in neonates with sepsis of various gestational age. Acta Medica International. 2021;8(2):132-7. doi: [10.4103/amit.amit\\_53\\_21](https://doi.org/10.4103/amit.amit_53_21) *(Здобувач проводила обстеження пацієнтів, приймала участь у обробці результатів та у підготовці статті до друку).*