

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету

ЗУБ Лілії Олексіївни на дисертаційну роботу **ФРУНЗА Аліни**

Владиславівни на тему:

«Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність обраної теми обумовлена необхідністю удосконалення медичної допомоги недоношеним новонародженим дітям для збереження їх здоров'я та якості життя. За даними державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», починаючи з 2013 року показники народжуваності в Україні мають тенденцію до зниження, найбільший спад спостерігається починаючи з 2022 року. Якщо у 2021 році було народжено 273 772 дитини, у 2022 році – 206 032 дитини, то у 2023 році - 187 387, що майже на 32,0% менше порівняно з 2021 роком.

Кількість передчасно народжених дітей у світі становить приблизно 10% від загальної кількості народжених, що вважається однією з основних причин неонатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на вагомі досягнення інтенсивної терапії та виходжування новонароджених, рівень смертності в даній педіатричній групі у цілому світі та в Україні залишається високим. Згідно статистичних даних МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей за останні 5 років в країні зростає - від 40 до 56/1000 дитячого населення.

Гостре пошкодження нирок (ГПН), частота якого серед когорти передчасно народжених немовлят складає від 25% до 56%, вважається одним із загрозливих патологічних станів, що зумовлює високий рівень смертності в неонатальному періоді та є предиктором підвищеної захворюваності у

подальші роки життя. Неспецифічність клінічних проявів, недостатньо висока інформативність традиційних методів діагностики, висока частота ускладнень у ранньому неонатальному періоді та хронічних захворювань нирок у більш старшому віці обумовлює необхідність поглибленого вивчення морфофункціональних особливостей сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку, розширення знань щодо патогенетичних механізмів гіпоксичного пошкодження нирок та удосконалення алгоритмів прогнозування, діагностики й диференційної діагностики ступеня тяжкості ренальної дисфункції за умов перинатальної патології.

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

Дисертаційна робота виконана в межах комплексних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на тему: «Удосконалення напрямків прогнозування, діагностики і лікування перинатальної патології у новонароджених та дітей раннього віку, оптимізація схем катамнестичного спостереження та реабілітації» (№ державної реєстрації 0115U002768, термін виконання 01.2015-12.2019 рр.) та «Хронобіологічні й адаптаційні аспекти та особливості вегетативної регуляції при патологічних станах у дітей різних вікових груп», термін виконання 2020-2024 рр. (Державний реєстраційний номер: 0122U002245).

3. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Наукові положення дисертації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Мета, завдання, предмет та об'єкт дослідження сформульовані вірно та їх постановка повністю узгоджується зі змістом дисертації. Дисертаційна робота узгоджена з Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, відповідає

загальноприйнятими нормами моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичними нормами роботи з хворими згідно Гельсінської декларації.

На підставі проведеного детального аналізу отриманих даних автором визначені основні наукові положення дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, які є цілком науково обґрунтованими та сприяли вирішенню поставленої мети наукового дослідження. Поставлені автором завдання виконані у повному обсязі. Робота ілюстрована 8 рисунками та 16 таблицями, в яких відображено об'єм та інформативність проведених досліджень.

Матеріали роботи опубліковані у 26 наукових працях, у тому числі 6 статей, з них – 4 статті у журналах, включених до БД Scopus, 2 статті - у закордонних фахових виданнях; 17 тези у матеріалах конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 1 патент на корисну модель, затверджено 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України, 1 нововведення внесено до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

4. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертантом вперше встановлено фактори ризику та клініко-параклінічні особливості ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку та важкості перебігу перинатальної патології, що підтверджено відповідним статичним аналізом отриманих даних.

Вперше вивчено діагностичну цінність лабораторних показників: рівня цистатину С у сироватці крові та маркерів тубулярної дисфункції у сечі (рівня мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну) у

передчасно народжених дітей з урахуванням важкості стану та гестаційного віку при народженні, показано їх високу прогностичну та діагностичну цінність для визначення ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології.

Досліджено доплерометричні параметри, що описують стан ниркової гемодинаміки у передчасно народжених дітей відповідно до гестаційного віку при народженні та з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології.

Завдяки отриманим даним розширено наукові положення щодо окремих патогенетичних ланок порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології на основі дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної системи захисту за умов пологового оксидативного стресу, гіпоксії, з урахуванням морфо-функціональної незрілості при передчасному народженні, вивчено можливості та доцільність використання даних методик з метою визначення адаптаційних можливостей організму дітей після народження.

Відповідно до отриманих даних дисертантом розроблено математичну модель прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у передчасно народжених дітей за допомогою багатofакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників та результатів доплерометричного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження у повній мірі висвітлені в опублікованих наукових джерелах, представлені на наукових конференціях, конгресах та симпозіумах в Україні та за кордоном.

5. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота базується на обстежені 184 передчасно народжених дітей гестаційного віку 25-36 тижнів і 31 передчасно народженому, що відповідає умовно здоровим дітям того ж віку, а також 184 обмінних карти

вагітних та породіль, історій пологів та історій розвитку новонароджених, що є повністю достатнім для отримання вірогідних результатів досліджень та їх правильної інтерпретації.

Окрім загальноклінічних досліджень дисертантка використала антропометричний метод дослідження новонароджених, а також застосовано специфічні методи: дослідження для оцінки процесів пероксидації в біологічних рідинах та антиоксидантного захисту; імуноферментні методи (β_2 -мікроглобулін, α_1 -мікроглобулін, мікроальбумін, цистатин С); інструментальні методи (ультразвукове доплерографічне дослідження нирок) та статистичні методи досліджень (критерій Стьюдента, аналіз прогностичної та діагностичної цінності за розрахунком характеристик операційної характеристичної кривої ROC, було розраховано посттестову вірогідність позитивного та негативного результату та багатofакторний кореляційний аналіз). Статистична обробка цифрових даних та їх аналіз проведені на сучасному рівні та дають підставу вважати, що викладені в дисертації положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані. Висновки логічні, випливають з матеріалів дослідження, чітко сформульовані, конкретно відповідають поставленим завданням.

Перелік використаних джерел включає 271 найменувань, з них 234 іноземних джерела та займає 35 сторінок. Переважна більшість праць – за останні 5 років.

6. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Поставлені завдання дисертаційного дослідження вирішено здобувачем на достатньо високому інформаційно-науковому рівні. Разом з керівником було визначено тему роботи, здобувач здійснила інформаційно-патентне дослідження, опрацювала дані літератури, проаналізувала актуальність роботи. Особисто виконала обстеження хворих та здійснила статистичну обробку одержаних результатів, написала усі розділи роботи. На основі

положень дисертації побудовано відповідні висновки та практичні рекомендації, підготовлений рукопис дисертації. Внесок здобувача в одержані результати досліджень є основним і полягає у підборі, обстеженні хворих. Здобувачем здійснено клінічний етап роботи, який включав відбір, фізичне та антропометричне обстеження маленьких пацієнтів та практично здорових дітей, підготовку лабораторного матеріалу для визначення показників. Здобувач забезпечила впровадження результатів у практику лікувальних закладів, висвітлила основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основна частка праці та ідея належать особисто автору. Отже, автор ретельно оволоділа виконаними методиками наукової роботи, а також отримала відповідну кваліфікацію для виконання даної дослідницької роботи.

7. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Завдяки проведеним дослідженням отримані статистично обґрунтовані нові наукові дані, що дозволило удосконалити підходи до прогнозування та діагностики ступеня важкості порушень функціонального стану сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей. При цьому враховано гестаційний вік дітей при народженні, створено алгоритм математичного прогнозування та обґрунтовано відповідні диференційно-діагностичні критерії, що дозволяє удосконалити підходи до проведення своєчасного прогнозування та діагностики ренальних порушень та надає підстави до відповідної корекції терапевтичних заходів при проведенні інтенсивної терапії патологічних станів у дітей в ранньому неонатальному періоді. Запропонована модель передбачає розширення діагностичного комплексу щодо встановлення порушень функціонального стану сечовидільної системи, зокрема, раннє визначення специфічних функціональних маркерів та маркерів тубуло-гломерулярної дисфункції, окремих маркерів оксидативного стресу та оцінку показників ренального кровоплину.

На основі отриманих даних зареєстровано Патент України на корисну модель. Годованець ЮД, Фрунза АВ. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

Затверджено та впроваджено: 1. Годованець ЮД, **Фрунза АВ**. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2. 2. Годованець ЮД, **Фрунза АВ**. Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології. Реєстраційний № 153/6/19. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140.

Вище зазначені матеріали впроваджено в практичну роботу неонатологічних відділень родопомічних закладів: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, КНП «Заставнівська центральна районна лікарня» що підтверджено відповідними актами впровадження, що дозволило суттєво знизити показники ранньої неонатальної смертності передчасно народжених дітей.

Отримані теоретичні та практичні результати дисертаційної роботи використовуються при викладанні дисципліни «Неонатологія» в системі післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів на кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Фрунзи Аліни Владиславівни на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики реальної дисфункції у

передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» написана за класичними принципами та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її змісту. Дисертація викладена на 205 сторінках, ілюстрована 16 таблицями та 8 діаграмами, які розміщені на 18 сторінках. У вступі обґрунтовано вибір теми та її актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, зазначені методи дослідження, визначено наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів в практику, надано інформацію про особистий внесок та апробацію результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 - «Сучасні погляди на проблему дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей» (огляд літератури) складається з 7 підрозділів. Представлені особливості нефрогенезу за умов передчасного народження та постнатальна адаптації нирок; частота дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку; фактори ризику розвитку важкої дисфункції нирок при перинатальній патології; сучасні підходи до діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей, перспективні біомаркери дисфункції нирок, їх діагностична та прогностична роль; основні механізми постнатальної адаптації нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатального оксидативного стресу; основні патогенетичні механізми розвитку ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології.

Розділ 2 - «Матеріали і методи дослідження містять підрозділи, де представлено загальну характеристику обстежених дітей з детальним описом дизайну дослідження, критеріїв включення і виключення, проведення біометричної експертизи, надана загальна характеристика обстежених дітей та розподіл за групами; обговорюються методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні та статистичні; наведені

розрахункові формули, референтні значення та методика проведення аналізу. Дослідження є сучасними та відповідають меті та завданням наукової роботи.

У Розділі 3 «Клінічна характеристика груп спостереження» представлено групи спостереження новонароджених з урахуванням гестаційного віку та важкості перебігу перинатальної патології. Обговорюються питання щодо чинників ризику розвитку порушень функціонального стану сечовивідної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням соматичного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів, а також імовірні постнатальні фактори, спричинені необхідністю різного роду терапевтичних втручань, у т.ч. медикаментозних, щодо виникнення ренальної дисфункції за умов перинатальної патології.

Розділ 4 - « Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості» містить характеристику клініко-параклінічних показників загальноприйнятих та спеціальних методів обстеження новонароджених, зокрема, загального та біохімічного аналізу крові, уринарних біомаркерів ураження сечовидільної системи, показників ренальної гемодинаміки за даними доплерометричного ультразвукового дослідження, а також результати досліджень показників прооксидантної та антиоксидантної систем за умов пологового оксидативного стресу. Проведена статистична обробка даних з визначенням чутливості та специфічності показників з урахуванням важкості стану та гестаційного віку новонароджених, що надало змогу обговорити можливість застосування даних критеріїв для удосконалення постановки діагнозу з урахуванням ступеня важкості ренальної дисфункції у кореляції з гестаційним віком передчасно народжених дітей.

Розділ 5 - «Деякі патогенетичні механізми порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією» присвячено обговоренню особливостей функціонування системи прооксидантно-антиоксидантного захисту у дітей груп спостереження з урахуванням ознак морфо-функціональної незрілості організму при

народженні. Зроблено висновок щодо важливості оцінки даних показників для оцінки резервних можливостей організму та прогнозування розвитку ренальної дисфункції при поглибленні важкості стану новонароджених.

Розділ 6. «Прогностичні та диференційно-діагностичні критерії дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з обґрунтуванням значущості показників» представляє рекомендації щодо діагностики та диференційної діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології та гестаційного віку при народженні. Розділ містить математичне обґрунтування принципу диференційної діагностики патології з представленням математичної формули багатофакторного кореляційного аналізу та конкретні приклади діагностики ступеня важкості дисфункції сечовивідної системи у новонароджених з урахуванням особливостей перебігу перинатальної патології.

Кожен розділ власних досліджень здобувач завершує проміжними висновками. Розділи написані добре, з якісним аналізом отриманих результатів дослідження, що свідчить про наукову компетентність дисертанта. Наприкінці кожного розділу власних досліджень дисертантом наведено перелік опублікованих наукових праць, що розкривають суть наукової роботи.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та 6 практичних рекомендацій, які є чітко сформульованими та обґрунтованими, базуються на матеріалах проведеного дослідження та відповідають меті і поставленим завданням.

Список літератури оформлено згідно з вимогами, містить достатню кількість актуальних та сучасних наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

9. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати проведених досліджень, з урахуванням об'єму виконаної роботи, рівнем статистичної обробки даних, отриманих результатів та їх

обговорення з урахуванням даних наукових джерел світової літератури, дозволяють зробити висновок щодо доцільності впровадження запропонованих методів діагностики у практику сучасної неонатології. Підтвердженням цього є покращення показників надання допомоги передчасно народженим дітям у базовому родопомічному закладі із суттєвим зниженням рівня ранньої неонатальної смертності.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Робота написана гарною літературною українською мовою, без граматичних помилок. Особливих зауважень, які б вплинули на наукову цінність роботи у мене немає. Але необхідно відмітити деякі структурні неточності у представленні таблиць та деяких розділів, про що наголошено здобувачці, якою вже внесено більшість правок. У якості побажання хочу вказати на зменшення об'єму висновків, їх скорочення із збереженням змісту кожного висновку. Те ж стосується і практичних рекомендацій. Також, на мою думку, збільшення кількості графічного матеріалу вплинуло б на краще сприйняття роботи при читанні, а також прикрасило б саму роботу.

Запитання до здобувача:

1. Ви вказуєте у своїй роботі на те, що одним з основних механізмів розвитку ниркової дисфункції є порушення гуморальної передачі. Цей механізм включає дуже багато факторів: гормональні, імунні, біохімічні та інші. Чому саме Ви вивчали тільки деякі з них: дисбаланс мікроелементів, деякі маркери білкового обміну та порушення дезінтоксикаційної функції нирок? Чому Ви вважаєте саме ці маркери найбільш показовими при розвитку ниркової дисфункції у Ваших пацієнтів?
2. Відомо, що одним із значущих факторів розвитку ниркової дисфункції та гострого ушкодження нирок є ДВЗ-синдром. Чи були у Вас такі пацієнти?

3. Сьогодні і протягом більше 5 років серед нефрологів-науковців дискутується питання з приводу того, який з показників є менш варіабельним та точним при визначенні швидкості клубочкової фільтрації – цистатин С чи креатинін. У своєму науковому дослідженні Ви вивчали обидва ці маркери. Який з них, на Вашу думку, є менш варіабельним, і який з них краще використовувати у недоношених дітей в неонатальному періоді? Можливо, якийсь із них допомагає раніше виявити порушення ниркової функції?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Проведена перевірка дисертації Фрунза А.В. «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck» засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних 96,7%, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Висновок:

Дисертаційна робота Фрунза А.В. на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології», виконана під керівництвом д.мед.н., професора Годованець Ю.Д. при кафедрі педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету та представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеною науковою працею, що вирішує актуальні питання сучасної педіатрії та неонатології – удосконалення медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом раннього прогнозування, діагностики та диференційної діагностики порушень функціонального стану сечовидільної системи на тлі перинатальній патології у передчасно народжених дітей. Робота за своєю актуальністю, об'ємом та методичним рівнем виконання досліджень, рівнем статистичного аналізу даних, науковою новизною, а також

практичною значимістю повністю вповідає вимогам 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 року №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Рецензент:

професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Лілія ЗУБ

Підпис <i>Зуб Л</i>
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Ан. Степан Леоніс