

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, проректора закладу вищої освіти з науково-педагогічної та виховної роботи, професора кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету

ПОХИЛЬКА ВАЛЕРІЯ ІВАНОВИЧА

на дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії

ФРУНЗА АЛІНИ ВЛАДИСЛАВІВНИ

на тему: «Удосконалення методів прогнозування та діагностики реальної 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 потребою удосконалення підходів до діагностики патології сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з погляду на відсутність консенсусу щодо діючих критеріїв, що дозволяють підвищувати якість стаціонарної медичної допомоги новонародженим на всіх рівнях з метою забезпечення здорового народження та фізіологічного розвитку кожної дитини. Дані світової та вітчизняної статистики засвідчують щорічні тенденції до зростання патології сечовидільної системи у недоношених новонароджених, а найвищі показники спостерігаються у критично хворих недоношених дітей, у котрих за різними даними поширеність важкої дисфункції сечовидільної системи становить від 18 до 70%.

Проблема передчасних пологів набуває все більшої актуальності впродовж останніх років, та близько 10% від усіх новонароджених дітей становлять діти, народжені раніше фізіологічного терміну. Гостре пошкодження нирок є загрозливим клінічним патологічним синдромом, що тісно асоціюється з високими показниками летальності у когорті передчасно народжених дітей, зумовлює високу частоту трансформації патологічного процесу у хронічну хворобу нирок.

Однією із важливих проблем сучасної педіатрії є відсутність уніфікованих клініко-параклінічних критеріїв діагностики дисфункції сечовидільної системи у недоношених новонароджених на тлі нечутливості діючих рутинних класифікацій, з погляду на необхідність диференційованого підходу до діагностики з урахуванням гестаційного віку при народженні, наявності перинатальної патології та ступеня її важкості. Наукові дані у галузі неонатальної нефрології є досить лімітованими, в основному через відсутність багатоцентрових досліджень, що створює передумови необхідності поглиблення знань у напрямку прогнозування, діагностики та диференційної діагностики порушень сечовидільної системи за умов перинатальної патології, пошуку предикторів ризику, на тлі оксидативного стресу у передчасно народжених дітей.

Проблемою сучасної неонатальної нефрології залишається відсутність уніфікованих підходів щодо диференційної діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, моделей прогнозування латентної дисфункції, що дозволило б формувати групи ризику щодо переходу субклінічної ренальної дисфункції у важку, оптимізувати лікувально-діагностичні стратегії та покращити якість надання медичної допомоги для даної педіатричної когорти.

Отже, поставлена здобувачкою мета дисертаційної роботи, що полягає в підвищенні ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з проявами ренальної дисфункції за умов перинатальної патології шляхом удосконалення методів прогнозування, лабораторної та функціональної діагностики на основі вивчення чутливості та специфічності біохімічних та функціональних показників, визначення їх ролі як предикторів гострого пошкодження нирок, є вельми сучасною, актуальною і практично значущою.

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).

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основні наукові положення дисертаційної роботи презентовано чітко та у повному обсязі, зі збереженням провідної лінії, та підтверджені отриманими науковими результатами. Мета, предмет та об'єкт дослідження, завдання дослідження визначені вірно та структуровано, поставлені завдання повною мірою характеризують зміст наукової праці.

У ході дисертаційного дослідження було обстежено достатню кількість пацієнтів. Дослідження проведено з використанням клінічного, анамнестичного, лабораторного методу, зокрема біохімічного й імуноферментного, інструментального методу (ультразвукового та доплерометричного), а також статистично-аналітичного. Дисертаційна робота отримала позитивний відгук та схвалення Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, як така, що відповідає актуальним моральним та етичним нормам, вимогам дотримання особистої достоїнності учасників дослідження, біоетичним і деонтологічним нормам роботи з пацієнтами згідно Гельсінської декларації.

На основі проведення глибокого аналізу отриманих у ході виконання наукової роботи даних, автором було сформульовано основні наукові положення дисертації, висновки та практичні рекомендації, які мають повне наукове обґрунтування та сприяли досягненню основної мети наукового дослідження. Поставлені автором завдання виконані у повному об'ємі.

Основні результати дисертаційної роботи значною мірою презентовані у науковій спільноті, зокрема отримані дані представлені у 26 наукових працях, у тому числі 6 статей, з них – 4 статті у журналах, що включені до наукометричної БД Scopus, 2 статті – у закордонних фахових виданнях, у тому числі 1 стаття – у фахових виданнях, що входять до наукометричної бази даних Web of Science; 17 тез доповідей на вітчизняних, міжнародних та зарубіжних науково-практичних конференціях і конгресах.

Розроблено та задекларовано 1 патент на корисну модель, затверджено 1 інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я України, 1 нововведення внесено до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

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

На основі результатів дисертаційної роботи уперше визначено спектр як пренатальних та постнатальних факторів ризику, вивчено клініко-параклінічні особливості порушень сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням таких вагомих факторів впливу як гестаційний вік при народженні, наявність перинатальної патології та ступінь її важкості, отримані дані обґрунтовані проведеним аналізом статистичних даних.

Вперше вивчено спектр специфічних біомаркерів канальцевої та гломерулярної дисфункції, встановлено їх діагностичну та прогностичну значимість у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією середнього та важкого ступеня, зокрема рівня цистатіну С у сироватці крові, а також уринарних маркерів (мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну, загального білку, креатиніну, сечовини). Вивчено прогностичну та діагностичну цінність спектру доплерометричних показників оцінки ренального кровоплину, зокрема встановлено, що індекс

резистентності має найбільш вагоме значення як додатковий критерій визначення наявності та ступеня важкості дисфункції сечовидільної системи.

Отримані наукові результати посприяли розширенню наукових положень щодо провідних патогенетичних ланок формування дисфункції сечовидільної системи у недоношених новонароджених з перинатальною патологією на основі проведеного вивчення комплексу лабораторних показників: сироваткових та сечових біомаркерів ураження сечовидільної системи, маркерів системи антиоксидантного захисту та прооксидантної системи, результатів доплерометричного дослідження у взаємозв'язку із основними компенсаторно-адаптаційними механізмами сечовидільної системи та анатомо-функціональними особливостями на тлі передчасних пологів.

Отримані у результаті проведення багатofакторного кореляційного аналізу результати дозволили розробити комплексну математичну модель прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості дисфункції сечовидільної системи у недоношених новонароджених з перинатальною патологією різного ступеня важкості, що дозволило зберігати пацієнт-орієнтований, індивідуалізований підхід з оцінкою ризику у кожному клінічному випадку.

Результати дисертаційної роботи у достатньому обсязі презентовані науковій спільноті, зокрема висвітлені у 26 публікаціях й представлені на 21 науково-практичних конференціях, симпозіумах всеукраїнського та зарубіжного рівня.

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

Представлена дисертаційна робота Фрунза Аліни Владиславівни виконана на сучасному науково-методичному рівні, відрізняється грамотним, послідовним і системним викладом матеріалу на основі відповідного наукового обґрунтування. Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертаційній роботі Аліни Владиславівни, базуються на

достатньому фактичному матеріалі. Отримані результати є достовірними. У дослідження були залучені 184 передчасно народжені дитини з ГВ 25-36 тижнів. Для досліджень дисертанткою використовувались як традиційні, так і новітні методи, що відповідали поставленій меті та завданням роботи і забезпечили їх повну реалізацію.

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

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає актуальним вимогам до виконання наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають поставленим завданням і відображають результати дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на засадах доказової медицини та містить сучасні й актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати обґрунтовані та достовірні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати практичні рекомендації корисними для практичної ланки охорони здоров'я та можуть бути впроваджені в пологоводопоміжних закладів.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані у ході дисертаційної роботи наукові результати дозволили оптимізувати сучасні підходи до прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у недоношених новонароджених, що мали перинатальну патологію різного ступеня важкості впродовж раннього неонатального періоду, у кореляції з гестаційним віком. Створена математична модель прогнозування й розроблені критерії діагностики та диференційної діагностики з наведеним теоретико-статистичним обґрунтуванням, дозволили своєчасно формувати групи ризику у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку, з використанням удосконаленої діагностичної стратегії, а також покращити результати лікування, у тому числі у найбільш складній групі – передчасно народжених дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. Розроблена модель передбачила розширення діагностичного спектру з метою ранньої

стратифікації дисфункції сечовидільної системи на основі оцінки змін специфічних біомаркерів ураження нирок, у комплексі з дослідженням показників прооксидантної та антиоксидантної ланок захисту, а також вивчення показників ренальної гемодинаміки.

На основі отриманих даних розроблено та отримано патент України на корисну модель «Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології (№ 139574, 2020 року), а також розроблено та затверджено один інформаційний лист і нововведення «Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології».

Отримані наукові результати впроваджено в клінічну практику неонатологічних відділень базового закладу КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, а також закладів міста та області: КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, Заставнівської центральної районної лікарні та підтверджено відповідними актами впровадження.

Наукові результати дисертаційного дослідження 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.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Фрунза 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, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Анотація подана державною та англійською мовами зі стислим висвітленням її змісту та основних положень.

Основний текст дисертаційної роботи викладений на 205 сторінках, робота складається з анотації, списку наукових праць за темою дисертації; змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю графічного матеріалу (16 таблиць, 8 діаграм). Список використаних джерел літератури складає 271 найменувань, з них 234 іноземних джерела.

Вступ висвітлює передумови вибору теми, її актуальність, наведено мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, зазначено методи дослідження, встановлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, описано їх впровадження у практичну роботу профільних пологоводопоміжних закладів, висвітлено апробацію результатів дисертаційної роботи та представлено особистий внесок дисертанта.

Розділ 1 «Сучасні погляди на проблему дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей» (огляд літератури) складається з 7 підрозділів, у яких детально наведено окремі морфо-функціональні особливості сечовидільної системи за умов передчасного народження, описано провідні механізми постнатальної адаптації, представлено згідно сучасних літературних даних основні несприятливі фактори ризику щодо розвитку порушень з боку сечовидільної системи, загальноприйняті критерії діагностики, класичні та сучасні біомаркери дисфункції сечовидільної системи, описано найбільш важливі з патогенетичної точки зору механізми формування дисфункції нирок на тлі перинатальної патології.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається з 4 підрозділів з деталізованим описом загальної характеристики передчасно народжених дітей, що сформували групи спостереження, критерії включення і виключення, наведено характеристику усіх методів дослідження, використаних у науковій роботі, представлено формули розрахунку та

методики, використані у ході виконання наукової роботи. Дослідження є сучасними, цілком відповідають меті та завданням наукової роботи.

Розділі 3 «Клінічна характеристика груп спостереження» описує групи дослідження з урахуванням терміну гестації, клінічних особливостей та ступеня важкості перинатальної патології. У розділі висвітлено наукові дані щодо факторів ризику порушень сечовидільної системи у взаємозв'язку з даними оцінки акушерського, гінекологічного анамнезу, особливостей перебігу вагітності та пологів, екстрагенітальної патології у матерів дітей груп спостереження, описано та проаналізовано найбільш значущі з прогностичної й клінічної точки зору фактори ризику (медикаментозних та терапевтичних втручань).

У Розділі 4 «Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості» наведено характеристику клініко-параклінічних параметрів рутинних та спеціальних методів обстеження, у тому числі, результати загальноклінічних обстежень (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, іонограма), а також сечових та сироваткових біомаркерів ураження сечовидільної системи, показників оцінки ренального кровоплину, результати досліджень показників прооксидантної системи та основних ланок системи антиоксидантного захисту організму. Проведена статистична обробка отриманих даних з визначенням чутливості та специфічності сучасних біомаркерів дисфункції сечовидільної системи з урахуванням ступеня важкості перинатальної патології та терміну гестації, що надало змогу визначити їх прогностичну та діагностичну роль щодо визначення порушень сечовидільної системи у кореляції з вище зазначеними параметрами.

У Розділі 5 «Деякі патогенетичні механізми порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією» представлено провідні патомеханізми розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей на тлі

пологового оксидативного стресу, а також сформульовано вичерпний висновок щодо можливостей раннього прогнозування та формування груп ризику серед недоношених новонароджених, у тому числі враховуючи загальну важкість стану та імовірність прогресування ренальної дисфункції середнього і важкого станів.

У Розділі 6 «Прогностичні та диференційно-діагностичні критерії дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з обґрунтуванням значущості показників» наведено розроблені на основі результатів дисертаційної роботи диференційно-діагностичні та прогностичні критерії дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням основної перинатальної патології та терміну гестації. Представлено статистично-теоретичне підґрунтя розробленої математичної моделі, описано методику інтерпретації наведеної математичної формули з погляду на ступінь важкості перинатальної патології.

Розділи наукової роботи завершуються проміжними висновками та переліком наукових публікації за темою кожного розділу. Наукові результати презентовані вичерпно та послідовно, статистичний аналіз результатів виконано на високому рівні.

Завершальним етапом дисертаційного дослідження є 5 висновків та 6 практичних рекомендацій, що мають вичерпне пояснення та цілком відповідають меті і поставленим завданням.

Список літературних джерел оформлено згідно вимог, містить вичерпну кількість сучасних джерел літератури.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукового дослідження, беручи до уваги виконаний аналітичний обсяг, рівень статистичної обробки даних отриманих результатів, ступінь їх обговорення на основі новітніх наукових даних, дозволяють зробити висновок щодо доцільності впровадження

запропонованих методів діагностики у сучасну клінічну практику. Це підтверджено наведеними у дисертаційній роботі даним щодо зниження рівня ранньої неонатальної смертності у базовому закладі КНП «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці за період 2019-2023 рр. з 4,05% до 1,22%.

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

Дисертаційна робота Фрунза Аліни Владиславівни заслуговує на загальну позитивну оцінку. В ході рецензування можна зазначити побажання, що не є принциповими та не впливають на основні характеристики роботи, її актуальність і науково-практичну цінність. Так, за результатами досліджень варто було б оформити більшу кількість впроваджень в клінічну практику неонатологічних відділень регіонів України з метою широкого використання у лікувальних закладах, що підвищило б практичну складову роботи.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» дизайн дослідження представити у вигляді графологічного малюнку для більш чіткого розуміння методології дослідження.

Третій висновок в дисертації є досить обтяжливими в цифровому представленні, доречною була б більш стисла інтерпретація отриманих результатів дослідження.

У роботі мають місце орфографічні, стилістичні та пунктуаційні помилки. Проте вони не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертаційного дослідження.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. У нирках ПНД, як Ви зазначали в огляді літератури, частота аномальних клубочків коливається від 0 до 13,7%, Які, на Вашу думку, фактори ризику розвитку важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією є найбільш критичними та загрозливими для життя і можуть

призводити до гострого пошкодження нирок, зокрема таких: респіраторний дистрес-синдром, перинатальна асфіксія, важкі інфекції, сепсис, гемодинамічна нестабільність, ВШК, НЕК, а також порушення з боку РАС. Який існує зв'язок між незрілою анатомо-фізіологічною структурою нирок та патологічними станами, що супроводжують дітей, які народились передчасно?

2. Варто зазначити, що дисфункція сечовидільної системи у ПНД може розвиватися за двоспрямованим механізмом: первинним, що виникає на тлі прямого гіпоксичного ушкодження ниркових структур, та вторинним – за рахунок порушення механізмів гуморальної передачі. Які саме механізми дисфункції сечовидільної системи превалювали у Вашій когорті пацієнтів?
3. Конкретизуйте більш детально, які саме маркери тубуло-гломерулярної дисфункції, що мають високу чутливість та специфічність, по даних проведеного Вами дослідження можуть бути використані з метою диференційної діагностики у клінічній практиці.
4. Отримана Вами математична модель, описує закономірності формування дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з маніфестацією перинатальної патології впродовж раннього неонатального періоду. В чому особливість її застосування в залежності від інтерпретації отриманих значень важкої та середньої форм ренальної дисфункції?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Текст представлених матеріалів у дисертації Фрунза А.В. є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

У результаті виконання перевірки дисертаційної роботи за допомогою сервісу «Unichesk» встановлено унікальність 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 самостійною завершеною науковою працею, що вирішує актуальне питання сучасної педіатричної практики – підвищення якості надання медичної допомоги недоношеним новонародженим з перинатальною патологією середнього та важкого ступеня шляхом удосконалення підходів до прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ренальної дисфункції з урахуванням терміну гестації. Результати та висновки роботи є науково обґрунтованими та вагомими, достатньою мірою висвітлені у наукових публікаціях та апробовані на науково-практичних конференціях. Впровадження практичних рекомендацій, розроблених на основі результатів дисертаційної роботи, суттєво посприяло зниженню рівня ранньої неонатальної смертності.

Дисертаційна праця Фрунза Аліни Владиславівни на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» за своєю актуальністю, обсягом, рівнем виконання досліджень та статистичного аналізу отриманих даних, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю результатів повною мірою відповідає вимогам п. 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеню доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня

2019 року з правками від 9 червня 2021 року № 608 відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

проректор ЗВО з науково-педагогічної

та виховної роботи,

професор кафедри педіатрії № 1 із неонатологією

Полтавського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Валерій ПОХИЛЬКО

