



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії №2
Дніпровського державного медичного університету

ВАКУЛЕНКО ЛЮДМИЛИ ІВАНІВНИ

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 необхідністю вдосконалення технології виходжування передчасно народжених дітей та покращення ефективності надання медичної допомоги новонародженим у цій педіатричній когорті, удосконалення медичної допомоги недоношеним новонародженим дітям для збереження їх здоров'я та якості життя. За статистичними даними МОЗ України, захворюваність на хвороби сечовидільної системи впродовж останніх 5 років суттєво зросла, та становить 56/1000 дитячого населення.

Кожні 10-і пологи у світі є передчасними, що становить загальносуспільну медико-соціальну проблему. Одним із критичних станів неонатального періоду у передчасно народжених дітей, що незалежно пов'язаний з високими показниками захворюваності та смертності, є гостре пошкодження нирок (ГПН), частота якого, за різними джерелами, коливається від 18% до 70%. ГПН має зворотній кореляційний зв'язок з гестаційним віком при народженні, може розвиватися як прояв синдрому поліорганної недостатності, так і ізольовано як загрозливий патологічний стан, який з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей сечовидільної системи організму у передчасно народжених дітей має високий ризик



швидкого прогресування до летального виходу, обумовлюючи високі показники летальності серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Відсутність чітких клініко-параклінічних критеріїв, низька інформативність рутинних методів діагностики, висока вірогідність формування хронічної хвороби нирок у подальшому зі зростанням відсотку інвалідизації, є підґрунтям для поглиблення знань щодо особливостей та механізмів становлення постнатальної адаптації нирок з урахуванням гестаційного віку при народженні, ступеню важкості основної перинатальної патології та її спектру, розширення знань щодо основних патогенетичних механізмів розвитку дисфункції сечовидільної системи та удосконалення підходів щодо диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції у недоношених новонароджених за умов перинатальної патології.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках 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, висвітлені у дисертаційній роботі, викладені чітко та структуровано, а також підтверджені отриманими науковими результатами. Основна мета, завдання, предмет та об'єкт



дослідження визначені вірно, постановка завдань та їх взаємозв'язок у повній мірі узгоджуються зі змістом дисертаційної праці.

Наукове дослідження проведено на достатній кількості клінічних випадків. Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 184 передчасно народжених дітей з використанням актуальних та високоінформативних клініко-анамнестичних, загально-клінічних, лабораторних (у тому числі біохімічних та імуноферментних), інструментальних, статистично-аналітичних методів дослідження. Дисертаційна робота погоджена Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, відповідає суспільним морально-етичним нормам, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження, біоетичним 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.

Результати дисертаційної роботи опубліковані у 26 наукових працях, у тому числі 6 статей у фахових наукових виданнях, з яких 4 - у наукових фахових виданнях, які входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS; 1 стаття – у фахових виданнях, що входять до наукометричної бази Web of Science; 17 тез доповідей на вітчизняних, міжнародних та зарубіжних науково-практичних конференціях і конгресах.

Отримано 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.

Дисертантом вперше встановлено пренатальні та антенатальні фактори ризику та клініко-параклінічні особливості дисфункції сечовидільної системи у недоношених новонароджених з урахуванням терміну гестації, ступеня важкості та спектру перинатальної патології, що підтверджено відповідними результатами статистичної обробки даних.

Вперше вивчено діагностичну та прогностичну цінність лабораторних біомаркерів дисфункції сечовидільної системи: рівня цистатіну С у сироватці крові, а також маркерів гломеруло-тубулярної дисфункції у сечі (рівнів креатиніну, сечовини, мікроальбуміну, альфа-1-мікроглобуліну, бета-2-мікроглобуліну) у передчасно народжених дітей з урахуванням важкості стану та терміну гестації, встановлено їх високу дискримінуючу та діагностичну цінність щодо визначення дисфункції сечовидільної системи за умов перинатальної патології середнього та важкого ступеню. Проаналізовано діагностичну значимість основних доплерометричних параметрів, що характеризують стан ренальної гемодинаміки у передчасно народжених дітей, та встановлено, що найбільшу діагностичну значимість має розрахунок індексу резистентності магістральних ниркових артерій (RI).

Отримані результати дозволили розширити наукові положення щодо основних патогенетичних механізмів розвитку дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей на тлі перинатальної патології різного ступеня важкості в результаті аналізу досліджуваних показників плазмових та уринарних біомаркерів, показників прооксидантної та антиоксидантної системи, результатів доплерометричного дослідження з урахуванням спектру та обтяженістю основною перинатальною патологією, а також з урахуванням особливостей становлення механізмів постнатального нефрогенезу та іонно-електролітного гомеостазу за умов передчасного народження.



На основі отриманих даних дисертанткою розроблено математичну модель прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у передчасно народжених дітей за допомогою проведення багатфакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників, а також результатів ультразвукового та доплерометричного дослідження.

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

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

Основні положення та висновки роботи є об'єктивними та науково обґрунтованими. Чітко визначені мета та завдання дослідження дозволили повністю розкрити тему роботи. Методики дослідження є сучасними, відповідними до поставлених завдань та загальної мети. Фактичний матеріал проаналізовано з використанням адекватних сучасних статистичних методів.

Основні наукові положення роботи, висновки обґрунтовані, достовірні, логічно впливають з отриманих результатів та розв'язують поставлені завдання.

Дисертація має класичну структуру, викладена державною мовою. Робота складається з анотації (в тому числі англійською мовою), вступу, огляду літератури, розділу що описує матеріали і методи дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

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

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації автора, що сформульовані в даній дисертаційній роботі, базуються на результатах достатньої кількості загальноклінічних, лабораторних та інструментальних



досліджень із застосуванням сучасних методів біостатистики та доказової медицини. Автором чітко сформульовано мету та завдання дослідження; обрано відповідні методи дослідження; сформульовано критерії включення та виключення, розподіл пацієнтів по групах дослідження з використанням сучасних та адекватних статистичних методів обробки отриманих даних – все це свідчать про загальний високий рівень виконання поставленого наукового завдання.

Дотримання етичних принципів в проведенні наукового дослідження, достовірні дані, їх аналіз та узагальнення, адекватні наукові судження та висновки, що ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, підтверджують високе оволодіння дисертантом методології наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати проведеного наукового дослідження дозволили отримати новітні статистично підтвержені наукові дані, що дозволило удосконалити підходи до прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості дисфункції сечовидільної системи на тлі перинатальної патології у недоношених новонароджених з урахуванням терміну гестації. Розроблено алгоритм математичного прогнозування, сформульовано чіткі диференційно-діагностичні критерії, наведено їх статистичне та теоретичне обґрунтування, що дозволяє удосконалити підходи раннього прогнозування ризику розвитку порушень з боку сечовидільної системи, раннього формування груп ризику, діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей, що надає підстави для проведення оптимізації лікувально-діагностичного комплексу та удосконалення терапевтичної корекції патологічних станів у передчасно народжених дітей у ранньому неонатальному періоді. Запропонована модель передбачає розширення діагностичних підходів щодо верифікації дисфункції сечовидільної системи, раннє визначення специфічних лабораторних маркерів гломерулярних та тубулярних порушень, додаткових маркерів прооксидантної



системи та ланок антиоксидантного захисту, а також оцінку показників ренальної гемодинаміки.

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 пологодопоміжних закладів: КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» Чернівецької міської ради, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» Чернівецької обласної ради, Заставнівської центральної районної лікарні, що підтверджено відповідними актами впровадження, та дозволило значно знизити рівень ранньої неонатальної смертності недоношених новонароджених.

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.



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, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її змісту.

Дисертація викладена на 205 сторінках, складається з анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації; змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Наукова робота ілюстрована 16 таблицями та 8 діаграмами, які розміщені на 18 сторінках. Перелік використаних джерел включає 271 найменувань, з них 234 іноземних джерела та займає 36 сторінок.

У вступі наведено обґрунтування вибору теми та її актуальності, визначено мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, зазначено методи дослідження, визначено наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів в практичну роботу базового закладу та родопомічних закладів області, наведено інформацію про особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Сучасні погляди на проблему дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей» (огляд літератури) складається з 7 підрозділів. У даному розділі наукової роботи висвітлено анатомо-фізіологічні особливості сечовидільної системи за умов передчасного народження, механізми постнатального нефрогенезу та закономірностей становлення постнатальної адаптації нирок, поширеність дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей різного гестаційного



віку; основні антенатальні та постнатальні фактори ризику розвитку ренальної дисфункції за умов перинатальної патології, сучасні діагностичні алгоритми щодо встановлення дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей, новітні специфічні біомаркери дисфункції нирок, їх прогностична та діагностична цінність та можливості використання у клінічній практиці, основні патогенетичні механізми дисфункції сечовидільної системи на тлі перинатального оксидативного стресу з урахуванням ступеня важкості перинатальної патології.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження містять 4 підрозділи, де представлено загальну характеристику обстежених дітей та їх груповий розподіл з деталізованим описом дизайну дослідження, критеріїв включення і виключення, результатів проведення біометричної експертизи, наведено детальний опис використаних у ході наукового дослідження методів: клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних, статистично-аналітичних; наведені розрахункові формули, технічні характеристики, референтні значення та методики. Дослідження є сучасними, повністю відповідають меті та поставленим завданням наукової роботи.

У Розділі 3 «Клінічна характеристика груп спостереження», що складається із 3 підрозділів, представлено групи спостереження з урахуванням терміну гестації та ступеня важкості основної перинатальної патології. У розділі обговорено наукові дані щодо факторів ризику розвитку дисфункції сечовидільної системи з урахуванням акушерсько-гінекологічного анамнезу, екстрагенітальної патології у матерів дітей груп спостереження, а також описано постнатальні фактори, асоційовані з окремими фармакотерапевтичними та лікувальними інтервенціями, необхідними у комплексі стабілізаційних заходів у критично хворих передчасно народжених дітей.

Розділ 4 «Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості» складається з 6 підрозділів, містить детальну характеристику клініко-



параклінічних показників загальноприйнятих та специфічних методів обстеження новонароджених, зокрема, загального та біохімічного аналізу крові, уринарних біомаркерів ураження сечовидільної системи, показників ренальної гемодинаміки за даними ультразвукового та доплерометричного дослідження, результати досліджень показників прооксидатної системи та основних ланок системи антиоксидантного захисту організму. Проведена статистична обробка даних з визначенням ROC-кривих та їх операційних характеристик, визначення чутливості та специфічності біомаркерів гломеруло-тубулярної дисфункції з урахуванням ступеня важкості основної перинатальної патології та гестаційного віку, що надало змогу обговорити перспективи використання даних критеріїв для удосконалення стратифікації діагнозу щодо наявності та ступеня важкості ренальної дисфункції у кореляції щодо терміну гестації, маси тіла та загальної важкості стану.

У Розділі 5 «Деякі патогенетичні механізми порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією» висвітлено окремі патогенетичні механізми ланок прооксидантної та антиоксидантної систем у недоношених новонароджених дітей груп дослідження з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей на тлі передчасного народження. Зроблено висновок щодо необхідності та доцільності аналізу даних параметрів з метою оцінки резервів та компенсаторних можливостей, у тому числі щодо прогнозування розвитку дисфункції сечовидільної системи за умов прогресування важкості стану.

Розділ 6 «Прогностичні та диференційно-діагностичні критерії дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей з обґрунтуванням значущості показників» описує рекомендації щодо діагностики та диференційної діагностики дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням основної перинатальної патології та терміну гестації. У розділі наведено обґрунтування принципів диференційної діагностики на основі розробленої



математичної моделі, особливостей інтерпретації з урахуванням ступеня важкості перинатальної патології на основі випадків з клінічної практики.

Кожен розділ дисертаційної роботи здобувачка завершує структурованими проміжними висновками та переліком наукових публікації за темою розділу. Виклад інформації у розділах, презентація та послідовність має чітку лінію логічного взаємозв'язку, з якісним аналізом отриманих результатів, що свідчить про достатній рівень наукової компетентності дисертантки.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та 6 практичних рекомендацій, які є чітко сформульованими та мають вичерпне пояснення, базуються на результатах дисертаційного дослідження, повністю відповідають меті і поставленим завданням.

Список літературних джерел оформлено згідно вимог, містить достатню кількість новітніх наукових праць з орієнтацією на новітні зарубіжні джерела.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати наукового дослідження, з урахуванням обсягу виконаної роботи, рівня статистичної обробки даних, отриманих результатів та їх обговорення на основі сучасних джерел наукової літератури, дозволяють зробити висновок щодо доцільності впровадження запропонованих методів діагностики у практику сучасної педіатрії та неонатології. Це підтверджують дані щодо зниження рівня ранньої неонатальної смертності у базовому закладі впродовж 2019-2023 рр. з 4,05‰ до 1,22‰.

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

Принципових зауважень до змісту та оформлення розділів дисертації немає. Дисертацію викладено українською мовою, з використанням правил сучасного правопису. Є окремі стилістичні неточності та граматичні



помилки, які жодним чином не знижують загальне позитивне враження від роботи.

В порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді дисертантки на наступні питання.

1. Як ви пояснюєте відсутність у вашій роботі розрахунку показника рШКФ за рівнем креатиніну та цистатину С?
2. На якому саме рівні ниркових судин визначались показники ниркового кровотоку і чи достатньо інформативними були отримані показники?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У результаті виконання перевірки дисертаційної роботи Фрунза А.В. «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck» встановлено 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.

Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів

Як рецензент, не маю жодного конфлікту інтересів.

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,



0464079197349868

що вирішує актуальні питання сучасної педіатрії та неонатології – підвищення ефективності надання медичної допомоги передчасно народженим дітям шляхом удосконалення методів прогнозування, діагностики та диференційної діагностики дисфункції сечовидільної системи за умов перинатальної патології у передчасно народжених дітей. Результати та висновки роботи є науково обґрунтованими та значущими, у значному об'ємі презентовані у фахових наукових джерелах та апробовані на науково-практичних конференціях, конгресах та симпозиумах на різних рівнях. Впровадження практичних рекомендацій на основі результатів дисертаційної роботи у базовому закладі, а також у закладах області, що надають медичну допомогу новонародженим дітям, дозволило суттєво знизити рівень неонатальної смертності впродовж останніх 5 років.

Дисертаційна робота Фрунза А.В. на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» за своєю актуальністю, об'ємом та методичним рівнем виконаних досліджень, рівнем статистичної обробки даних, науковій новизні, практичній значущості повністю 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:

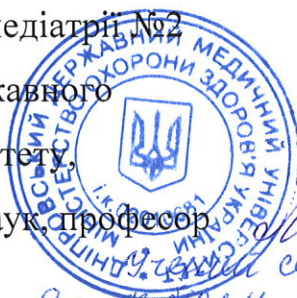
завідувач кафедри пропедевтики

дитячих хвороб та педіатрії №2

Дніпровського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Людмила ВАКУЛЕНКО
учасний секретар,
к. мед. н., доцент
С. ЕГОРОВА



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



0464079197349868



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ВАКУЛЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА 2471718084;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2471718084;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000CDDD6401AEE11B05;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 12:59 20.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:59 20.05.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)