

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Яблонь Ольги Степанівни, завідувачки кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на дисертаційну роботу Фрунза Аліни Владиславівни «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології», подану до разової спеціалізованої вченої ради у Буковинському державному медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Ступінь актуальності теми дисертації

Світові тенденції демонструють високий рівень передчасного переривання вагітності, при якому кожна десята дитина народжується недоношеною. Передчасно народжені діти складають особливу когорту новонароджених, якій властиві особливості функціонування органів та систем на тлі певного ступеня морфологічної незрілості організму. Схильність до виникнення цілої низки патологічних станів також суттєво впливає на показники виживання цієї категорії новонароджених та якість їх життя в подальшому. На сьогодні не до кінця зрозуміло, яким чином морфологічно та анатомічно незрілі органи передчасно народженої дитини, зокрема нирки, реагують на перинатальні патологічні виклики, які наслідки це може мати у неонатальному періоді та в більш старшому віці.

Вищезазначене свідчить, що тема дисертації Аліни Владиславівни Фрунза, присвяченої підвищенню 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 актуальною для медицини як у теоретичному, так і у практичному плані.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація запланована та виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України у рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини 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).

Дисертантом визначена актуальна мета дослідження та обрані завдання, необхідні для досягнення мети. У процесі виконання роботи застосовані загальновизнані методи досліджень: клінічні, лабораторні та інструментальні. Результати дослідження піддані ґрунтовній статистичній обробці, що дозволило об'єктивно їх оцінити. Загалом науковий рівень представленою до захисту дисертації відповідає пошукованому науковому ступеню.

Результати дисертаційної роботи відображені у 26 наукових працях, з них – 4 статті у журналах, включених до БД Scopus, 2 статті -у закордонних фахових виданнях; 21 тез у матеріалах конгресів, конференцій та симпозіумів. Отримано 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.

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

Наукова новизна отриманих результатів полягає в отриманні нових даних щодо факторів ризику та клініко-параклінічних особливостей дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з урахуванням гестаційного віку та важкості перебігу перинатальної патології.

Уперше 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 (цистатин С - ЧТ 100%, СП 79,3%; мікроальбумін - ЧТ 100%; СП 72,40%; альфа-1-мікроглобулін - ЧТ 100%; СП 79,2%; бета-2-мікроглобулін - ЧТ 100%, СП 96,6 %).

Уперше досліджено доплерометричні параметри, що описують стан ниркової гемодинаміки у передчасно народжених дітей відповідно гестаційному віку при народженні та з урахуванням важкості перебігу перинатальної патології. Показано, що значення RI 0,65 та менше описує відсутність порушень ренального кровоплину, значення RI 0,74-0,68 свідчить про помірну ступінь розладів локальної ниркової гемодинаміки, значення RI $>0,89$ свідчить про важкі розлади ниркового кровоплину.

Розширено наукові положення щодо основних патогенетичних ланок формування 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 їх використання з метою визначення адаптаційних можливостей організму дітей після народження.

Уперше розроблено математичну модель прогнозування, діагностики та диференційної діагностики ступеня важкості ренальної дисфункції при перинатальній патології у передчасно народжених дітей за допомогою багатофакторного кореляційного аналізу клініко-лабораторних показників та результатів доплерометричного дослідження.

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

Дисертантом чітко визначені критерії включення та критерії виключення дітей в досліджувані групи. Забезпечена кількість спостережень, достатня для коректної статистичної обробки отриманих результатів: 184 передчасно народжені дитини з гестаційним віком 25-36 тижнів+6 днів+23 год. 59 хв. Дослідження є проспективним, стратифікаційним, когортним. Тривалість спостереження новонароджених - 7 діб (упродовж раннього неонатального періоду).

Усім новонародженим дітям проведене клінічне, параклінічне та антропометричне дослідження, Усі дослідження були виконані з застосуванням загальноновизнаних методик дослідження та дотриманням усіх необхідних вимог біоетики. Статистичну математичну обробку отриманих результатів проведено у ліцензійному пакеті з використанням непараметричних методів оцінки. Сумнівів щодо достовірності отриманих результатів та адекватності застосованих методів математичної статистики не виникло. Основні наукові положення та висновки дисертації є науково-обґрунтованими, відповідають як отриманим результатам, так і поставленим науковим завданням дисертаційного дослідження.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертантом повністю виконані усі конкретні поставлені завдання дослідження та досягнуто мету наукового дослідження – підвищено ефективність 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. Зокрема, впровадження запропонованого алгоритму у відділенні інтенсивної терапії новонароджених базового родопомічного закладу, поряд з іншими заходами удосконалення медичної допомоги, сприяло зниженню показників ранньої неонатальної смертності від 4,05‰ до 1,22‰ відповідно з 2019 р. по 2023 р.

У процесі планування та виконання дисертаційних досліджень здобувач

продемонструвала належний рівень володіння методологією наукової діяльності – виконаний якісний патентно-інформаційний пошук, чітко визначені мета та завдання, об'єкт та предмет дослідження, проведений клініко-анамнестичний збір даних пацієнтів та їх обстеження, сформовані коректні групи дослідження, освоєні та застосовані необхідні методи дослідження, проведена ґрунтовна статистична обробка отриманих результатів.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Результати досліджень вносять нові важливі відомості щодо несприятливого впливу перинатальної патології на стан здоров'я передчасно народжених дітей, зокрема порушення функціонування сечової системи, а також автор пропонує діагностичний алгоритм з урахуванням гестаційного віку пацієнта та важкості перинатальної патології.

Отримані результати мають важливе практичне значення. Автором отримано деклараційний патент «Спосіб діагностики ступеня важкості дисфункції нирок у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» Патент України № 139574. 2020, та здійснено його впровадження у сферу охорони здоров'я. 2020;6:139-140. Також видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. 2022;2

Упровадження отриманих результатів здійснено у діяльність акушерських стаціонарів (Чернівецький обласний перинатальний центр, Чернівецький міський пологовий будинок №2).

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація викладена на 202 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 38 сторінок.

У вступі дисертантка розкрила актуальність обраної теми, чітко

сформулювала мету та завдання дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, зазначила використані методи дослідження та вказала на зв'язок дисертації з науковими програмами, надала відомості щодо особистого внеску у виконання роботи, апробації результатів дисертації та кількість своїх публікацій. Вступ викладений на 8 сторінках.

Розділ 1 «Сучасні погляди на проблему дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей» (огляд літератури) дає повне уявлення про особливості нефрогенезу за умов передчасного народження та постнатальну адаптацію нирок. Аналізуються сучасні дані про частоту дисфункції сечовидільної системи у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку, фактори ризику розвитку важкої дисфункції нирок у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією, сучасні підходи до діагностики ренальної дисфункції та перспективні біомаркери, їх діагностичну та прогностичну роль.

Автор робить обґрунтований висновок про актуальність і перспективність досліджень даної проблеми. Розділ викладений на 20 сторінках.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» висвітлено загальні принципи організації дослідження та його дизайну, стандартні та спеціальні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження, статистичні методи дослідження та дотримання принципів біоетики.

Обсяг проведених досліджень достатній і статистично обґрунтований для отримання вірогідних результатів дослідження. Достатньо описані використані методи дослідження та статистичні методи обробки даних, що дало змогу отримати достовірні результати проведеного дослідження. Обраний дизайн дослідження забезпечив досягнення мети і завдань роботи. Розділ викладений на 11 сторінках.

Розділ 3 «Клінічна характеристика передчасно народжених дітей груп спостереження» містить дані анамнезу, особливості перебігу вагітності та пологів у матерів передчасно народжених дітей, включених до дослідження.

Дисертант проводить аналіз спектру медикаментозних та терапевтичних інтервенцій у передчасно народжених пацієнтів.

Встановлено, що прогностично значимими несприятливими антенатальними факторами щодо розвитку порушень функціонального стану сечовидільної системи у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології в ранньому неонатальному періоді є: вік матері більше 35 років, штучні та самовільні аборти в анамнезі, загроза самовільного викидня та передчасних пологів, наявність у матерів анемії середнього та важкого ступеня, хронічна фето-плацентарна недостатність з розвитком синдрому затримки розвитку плода, вагініт, інфекції групи TORCH, істміко-цервікальна недостатність, а також, діагностована у матері патологія сечовидільної системи та серцево-судинної системи.

Найвищий рівень значущості щодо прогнозу розвитку дисфункції сечовидільної системи за умов перинатальної патології мають такі фактори: ургентний кесарів розтин ($p < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77), дистрес плода, що загрожує життю ($p < 0,0001$, КСШ 29,00; 95% ДІ 5,73-146,77), чоловіча стать ($p < 0,0001$, КСШ 10,40; 95% ДІ 3,06-35,28), оцінка за шкалою Апгар 5 балів та нижче наприкінці 1 хвилини (КСШ 6,95; 95% ДІ 3,1-15,1, $p < 0,0001$) та 5 хвилини життя (КСШ 2,69; 95% ДІ 1,48-48,83, $p = 0,0258$)

Представлені в розділі результати опубліковані у 4 наукових працях. Розділ викладений на 15 сторінках.

У розділі 4 «Функціональний стан сечовидільної системи у передчасно народжених дітей» автором проведено оцінку функціонального стану сечової системи на підставі загальноприйнятих клініко-параклінічних критеріїв, а також аналіз показників периферичної крові у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією різного ступеня важкості. Важливим є аналіз показників біохімічного спектру крові та показників уринарних біомаркерів ураження сечовидільної системи у передчасно народжених дітей груп дослідження. Цікавим є підрозділ, що стосується показників ренальної гемодинаміки у передчасно народжених дітей з перинатальною патологією та

прооксидантної та антиоксидантної систем у передчасно народжених дітей.

Встановлено, що порушення функціонального стану сечової системи важкого ступеня діагностуються за наявності наступних лабораторних критеріїв:

- у дітей з ГВ 34-36/6 тижнів: у сироватці підвищення рівня цистатіну $C \geq 1,00$ мг/л (AUROC 0,992 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 79,30%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 14,32$ мг/л (AUROC 0,976 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,6%; СП 75,86%), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 14,98$ мг/л (AUROC 0,8984 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 93,10%), бета-2-мікроглобуліну $\geq 3,26$ мг/л (AUROC 0,908 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%, СП 96,60%), креатиніну $\geq 518,00$ мкмоль/л (AUROC 0,922 при $p < 0,0001$; ЧТ 86,8%, СП 79,3 %);

- у дітей з ГВ 32-33/6 тижні: у крові - підвищення рівня цистатіну $C \geq 1,49$ мг/л (AUROC 0,751 при $p = 0,0063$; ЧТ 81,8%, СП 71,4%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 19,28$ мг/л (AUROC 0,986 при $p < 0,0001$; ЧТ 100%; СП 90,00 %) та бета-2-мікроглобуліну $\geq 5,11$ мг/л (AUROC 0,799 при $p = 0,0027$; ЧТ 72,7%, СП 90,5%);

- у дітей з ГВ 26-31/6 тижнів: у сироватці крові підвищення рівня цистатіну $C \geq 1,58$ мг/л (AUROC 0,963 при $p < 0,001$; ЧТ 100%, СП 86,4%); у сечі – підвищення рівня мікроальбуміну $\geq 22,88$ мг/л (AUROC 0,864 при $p = 0,0008$; ЧТ 90,5%; СП 95,45%), альфа-1-мікроглобуліну $\geq 45,90$ мг/л (AUROC 0,795 при $p = 0,0168$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%), бета-2-мікроглобуліну $\geq 6,06$ мг/л (AUROC 0,909 при $p < 0,0001$; ЧТ 88,5%, СП 86,4%).

Представлені в розділі результати опубліковані у 7 наукових працях. Розділ викладений на 50 сторінках.

У розділі 5 автором аналізуються деякі патогенетичні механізми порушень функціонального стану сечової системи у передчасно народжених дітей. Встановлено, що основними патогенетичними механізмами розвитку дисфункції сечовидільної системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей є тубуло-гломерулярна гіпоксія, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, дизрегуляцією механізмів гломерулярного

васкулогенезу, розвитком синдрому мікросудинного витоку та активацією запального процесу, що на фоні пологового оксидативного стресу супроводжується значною активацією процесів вільнорадикального окиснення при недостатності ланок системи антиоксидантного захисту.

Представлені в розділі результати опубліковані у 4 наукових працях. Розділ викладений на 9 сторінках.

У розділі 6 «Прогностичні та диференційно-діагностичні критерії дисфункції сечової системи при перинатальній патології у передчасно народжених дітей» дисертантка математично обґрунтовує значущість отриманих показників. На основі отриманих даних розроблено діагностичну модель, що дозволяє визначити дисфункцію сечовидільної системи у передчасно народжених дітей з імовірністю 83,87%

Представлені в розділі результати опубліковані у 5 наукових працях. Розділ викладений на 7 сторінках.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням дослідження та отриманим результатам, є обґрунтованими та логічними.

Список використаних джерел оформлений згідно чинних вимог. В Додатках дисертації наведені наукові праці, опубліковані дисертантом та відомості щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах, наведені 2 акти впровадження результатів дисертаційної роботи.

У цілому вважаю, що представлена дисертація Аліни Владиславівни Фрунза є повністю завершеною кваліфікаційною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертації рекомендуються до використання в практиці наукових досліджень, в навчальному процесі кафедр педіатрії та неонатології ЗВО України та під час післядипломного вдосконалення лікарів з неонатології. Отримані результати та розроблені рекомендації щодо удосконалення діагностики функціональних порушень сечової системи у передчасно народжених дітей, які страждають на перинатальну патологію,

рекомендуються до урахування та використання практичними лікарями-неонатологами.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час розгляду дисертації не виникло принципових зауважень стосовно змісту дисертації та її оформлення, які б негативно впливали на загальний високий науково-методичний рівень, наукову та практичну цінність отриманих результатів, основні положення та висновки дисертації. У якості зауважень, побажань можна зазначити наступні:

1. На мій погляд, застосування терміну «функціональне порушення сечовидільної системи» на тлі захворювань, які виникли в перинатальний період, є дискусійним. Доцільним є використання терміну «гостре ураження нирок новонародженого».

2. Розділи 5 і 6 варто об'єднати, оскільки вони невеликі за обсягом (9 і 7 сторінок).

У плані дискусії хотілось би отримати відповіді дисертанта на декілька запитань:

1. Які діагностичні відмінності, на Вашу думку, між клінічними поняттями «функціональне порушення сечовидільної системи» та «гостре ураження нирок» на тлі перинатальної патології?
2. Який з досліджених маркерів, на вашу думку, є найбільш інформативним щодо важкості ренального ураження?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертація Аліни Владиславівни Фрунза на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» була піддана перевірці антиплагіатною програмою. Встановлено, що текст дисертації є оригінальним

– рівень оригінальності становить 97 %, ознак плагіату, самоплагіату, фальсифікування, фабрикування даних не встановлено. Зазначені лише окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами. Так само не виявлено наявності порушення академічної доброчесності й у наукових публікаціях дисертанта.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Аліни Владиславівни Фрунза на тему «Удосконалення методів прогнозування та діагностики ренальної дисфункції у передчасно народжених дітей за умов перинатальної патології» є завершеною науково-дослідницькою роботою, яка вирішує актуальну проблему педіатрії та неонатології, а саме оптимізує надання медичної допомоги передчасно народженим дітям з порушеною функцією сечової системи на тлі перинатальної патології.

За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, сучасністю методик і методології дослідження, теоретичною і практичною цінністю, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності дисертація у повній мірі відповідає існуючим вимогам до дисертаційних робіт відповідно до «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 р. №44 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Аліна Владиславівна Фрунза заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії №1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
доктор медичних наук, професор

О. С. Яблонь

