



## РЕЦЕНЗІЯ

**професора кафедри дитячих хвороб ННПО Запорізького-державного  
медико-фармацевтичного університету МОЗ України,  
доктора медичних наук, професора  
КУРОЧКІНА Михайла Юрійовича  
на дисертаційну роботу СТРИЖАК Лілії Сергіївни  
«Оптимізація інтенсивної терапії гострого пошкодження нирок у  
доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-  
ішемічною енцефалопатією», подану до спеціалізованої вченої ради  
ДФ 17.600.061 Запорізького державного медико-фармацевтичного  
університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу  
в.о. ректора Запорізького державного медико-фармацевтичного  
університету від 07.08.2023 № 277 зі змінами від 01.09.2023 № 313 на  
здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за  
спеціальністю 222 «Медицина»**

### 1. Актуальність теми

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько мільйона неонатальних смертей у всьому світі щороку пов'язані з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ) від пологових ускладнень. Єдиним ефективним методом для зниження смертності та неврологічного дефіциту, є нейропротекція за допомогою лікувальної гіпотермії. Комбінація гіпоксії та ішемії сприяє розвитку мультиорганної дисфункції, серед якої провідне місце займають важкі ураження нирок. Частота розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у новонароджених з ГІЕ сягає від 42 до 70 % та є фактором ризику тривалого перебування у стаціонарі, розвитку хронічної хвороби нирок, інвалідизації та смертності.

Метилксантини досліджені у багатьох неонатальних популяціях високого ризику як перспективні препарати для профілактики ГПН. Міжнародною групою експертів Kidney Disease: Improving Global Outcomes

у 2012 році рекомендовано застосування одної дози теофіліну новонародженим із важкою перинатальною асфіксією, які мають високий ризик ГПН. Однак, експертами не вказується конкретна доза та оптимальний час введення препарату, а широке застосування цього препарату обмежують розвиток несприятливих ефектів у вигляді аритмій, судом, шлунково-кишкових кровотеч.

Літературні джерела повідомляють про кращий профіль безпеки та успішне застосування кофеїну цитрату для профілактики ГПН, однак ці висновки базуються на дослідженнях, проведених для передчасно народжених немовлят.

Підтримання оптимальної постнатальної гемодинаміки має вирішальне значення для забезпечення адекватної оксигенації нирок, тому доцільним є вимірювання балансу між доставкою та споживанням кисню, що відображає перфузію ниркової тканини. В наявних наукових публікаціях існує істотне обмеження даних щодо інструментальної діагностики ГПН. Новим діагностичним інструментом є застосування безперервного моніторингу насичення нирок киснем за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного випромінювання (NIRS).

Таким чином, оптимізація способу консервативного лікування гострого пошкодження нирок різного ступеня тяжкості у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією шляхом дослідження нових можливостей застосування метилксантинів, є перспективним напрямком наукового пошуку з проблеми неонатальної інтенсивної терапії.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та анестезіології ДЗ «Запорізький державний медичний університет МОЗ України» – «Оптимізація діагностики та інтенсивної терапії поліетіологічних уражень головного мозку, кишково-шлункового тракту, нирок у новонароджених та дітей старшого віку», № держреєстрації

0118U007142. Дисертація та її завдання пов'язані із загальноукраїнською програмою «Репродуктивне здоров'я нації на період 2017–2021 рр.». Автор є співвиконавцем роботи. Дисертантом проведено підбір, клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, динамічне спостереження за хворими, оцінка ефективності та безпечності лікування.

### **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна**

За дизайном дослідження є проспективне, когортне, рандомізоване. Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (25 пацієнтів в групі теофіліну та 25 – в групі кофеїну) із застосуванням сучасних клінічних, клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечені вірним методологічним та методичним підходами.

Організація дослідження та методологія відповідає меті та завданням. Для вирішення завдань використано сучасне анестезіологічне, лабораторне та допоміжне обладнання, що є дуже важливим для презентації отриманих даних на сучасному науковому рівні.

Автором проаналізовано сучасний стан проблеми вибору препаратів для нефропротекції у доношених новонароджених з ГПЕ, оцінений вплив метилксантинів на показники центральної гемодинаміки та мозкового кровотоку, обґрунтовано та вдосконалено підхід до вибору способу діагностики ГПН, досліджений вплив препаратів на ступінь гострого пошкодження нирок на підставі клінічної оцінки функції нирок, аналізу лабораторних маркерів, визначені несприятливі ефекти терапії метилксантинами, обґрунтовано та впроваджено в практичну медицину схему терапії метилксантинами та режим їх дозування, що сприяє зниженню ризику розвитку гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням описової статистики, непараметричної статистики: U-критерій Манна-Уїтні при оцінці кількісних даних незалежних вибірок, критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. При порівнянні груп за клінічним результатом визначали відносний ризик для яких розраховувались ДІ.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

#### **4. Новизна дослідження та одержаних результатів**

Автором вперше застосовано у доношених новонароджених, що отримують лікувальну гіпотермію з приводу помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, введення кофеїну цитрату для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок, що є новітнім в практиці неонатальної інтенсивної терапії.

На підставі отриманих даних обґрунтовано та вдосконалено підхід до вибору способу діагностики та лікування доношених новонароджених з нирковими розладами різного ступеню тяжкості на тлі помірної або важкої ГІЕ.

Обґрунтовано значущість застосування ранніх біохімічних та інструментальних маркерів діагностики гострого пошкодження нирок, що дозволяє запобігти незворотніх стадій ураження ниркової паренхіми.

В дослідженні доведено, що використання даної стратегії інтенсивної терапії запобігає розвитку III стадії ГПН KDIGO (2012) та скорочує термін перебування хворих на ліжках інтенсивної терапії.

## 5. Практичне значення результатів дослідження

Робота є фундаментальним дослідженням. Отримані результати мають практичне значення в галузі клінічної медицини, зокрема анестезіології та інтенсивній терапії.

Рекомендовано у доношених новонароджених із помірною та важкою стадією гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, які відповідають критеріям залучення до лікувальної гіпотермії, профілактичне введення метилксантинів в перші 6 постнатальних годин протягом всього періоду охолодження та до завершення фази зігрівання.

Розроблено та впроваджено в практичну медицину схему терапії метилксантинами та режим їх дозування, що сприяє зниженню ризику розвитку гострого пошкодження нирок.

Обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування кофеїну цитрату для нефропротекції порівняно із теофіліном, враховуючи несприятливі наслідки.

Запропоновано метод ранньої діагностики гіперперфузії та оптимізації гемодинамічних порушень для запобігання розвитку дисфункції нирок за допомогою спектроскопії неінвазивного постійного NIRS-моніторингу насичення тканин киснем. Доведено важливість впливу першочергово на зміни показників саме церебральної, а не ренальної оксигенації в управлінні гемодинамікою.

На підставі отриманих даних оптимізовано підходи щодо вибору методу підтримки та відновлення функції нирок у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією для покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Запорізької обласної клінічної дитячої лікарні, Запорізького обласного перинатального центру, Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпра, Чернівецького обласного перинатального центру, Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової. Основні положення

впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедри дитячої хірургії та анестезіології, кафедри інтенсивної терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

### **6. Зміст дисертації, її завершеність в цілому**

Дисертаційна робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту українською мовою. Складається із анотації, вступу, огляду літературних даних, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 13 таблиць та ілюстрована 17 рисунками. Бібліографічний список складається із 234 джерел, з них 13 наведено кирилицею та 221 латиницею.

Вступна частина написана повноцінно і включає усі складові, передбачені вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У вступі розкрито актуальність обраної проблеми, чітко сформульована мету, завдання дослідження, представлено особистий внесок здобувача, наукова новизна та практичні рекомендації.

Розділ 1. Детальний аналіз дисертаційної роботи встановив, що огляд літератури написаний змістовно, використано достатній об'єм вітчизняних та закордонних джерел. Автором представлені сучасні дані щодо питань, що недостатньо вивчені та які необхідно вирішувати. автор приділив більше уваги огляду джерел літератури присвячених питанням інтенсивної терапії у новонароджених з ГІЕ, особливостям нефропротекції у цієї категорії хворих, впливу метилксантинів на гемодинаміку та мозковий кровотоку та ступінь гострого пошкодження нирок. У вступі автор обґрунтовує актуальність проблеми, формулює мету, задачі дослідження, та характеризує методологію НДР.

Розділ 2. У другому розділі висвітлені основні етапи роботи. Вказані критерії включення та виключення, дизайн дослідження, описання застосованих методів дослідження.

Розділ 3. В третьому розділі автор наводить дані про клінічну, інструментальну та лабораторну діагностику неонатальної енцефалопатії на момент надходження.

Розділ 4. В четвертому розділі представлені дані про вплив метилксантинів на стан церебральної гемодинаміки і мозкової перфузії, гемодинамічний статус пацієнтів, менеджмент інфузійної терапії.

Розділ 5. У п'ятому розділі представлено діагностичний підхід для оцінки та контролю функції нирок у новонароджених шляхом визначення біохімічних показників крові та сечі, маркерів ниркової дисфункції та впливу метилксантинів на нирковий кровотік.

Розділ 6 присвячено аспектам ведення пацієнтів, схильних до розвитку гострого пошкодження нирок, обґрунтовано призначення сечогінних препаратів та застосування альбуміну.

Розділ 7 приведено аналіз ефективності та безпечності застосування теофіліну в порівнянні із кофеїном цитратом для профілактики та лікування гострого пошкодження нирок, що розвивається на тлі помірної або важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Розділ 8 містить узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури.

Висновки дисертації сформульовані повноцінно і конкретно, повністю відповідають положенням, зазначеним у меті і завданнях. Дисертаційне дослідження містить дані, що складають новизну в теоретичному і практичному відношеннях.

## **7. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях**

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, з яких 2 статті

надруковані у виданнях, що включені до наукометричних баз Web of Science, 2 – Scopus; 7 тез опубліковані у матеріалах конференцій на конгресів.

Дисертація оформлена згідно існуючих вимог і містить повноту інформації щодо основних положень, наукових трактувань, заключень, висновків та практичних рекомендацій. Фактичний матеріал добре систематизовано. Робота написана чіткою науково-літературною мовою.

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності виявлено не було.

### **8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко зазначені мета і завдання, вірно обрані методологічні і методичні інструменти, витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівнянням аналізу даних. Вищесказане дозволяє вважати, сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково обґрунтованими.

Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна, проте в процесі рецензування виникли наступні зауваження: 1. Необхідні уточнення показань щодо проведення загальної гіпотермії у новонароджених після асфіксії. 2. Висновки обґрунтовані, виходять із завдань, але громіздки за рахунок великої кількості показників. Можливі скорочення.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують цінності наукового дослідження, мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні запитання:

1. Як пояснити дуже високий рівень креатиніну у новонароджених без пошкодження нирок і з їх пошкодженням?



2. Які препарати застосовували у новонароджених з ГПЕ? Чи застосовували метод постійної інфузії з тіопенталом натрію в дозі 2-3 мг/кг/год?

**Висновок.** Дисертаційна робота Стрижак Лілії Сергіївни «Оптимізація інтенсивної терапії гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з помірною та важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією», є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена важлива наукова задача – покращення результатів лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок на тлі помірної та важкої гіпоксично-ішемічної енцефалопатії шляхом розробки схеми вибору нефропротекції метилксантинами.

Дисертаційна робота повністю відповідає 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 р. № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

професор кафедри дитячих хвороб  
ННІПО ЗДМФУ МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

МИХАЙЛО КУРОЧКІН



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: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: КУРОЧКІН МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ 2189411059;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2189411059;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000009F9F2501084A7904;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 15:05 09.10.2023;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)