

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы
Садыковой Алтынай Женисовны
на тему: **«Предикторы острого почечного повреждения у
новорожденных с врожденными пороками развития»**,
представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по
специальности 6D110100 - «Медицина»

Актуальность темы исследования

Острое почечное повреждение (ОПП) является одной из наиболее актуальных и распространенных проблем неонатальной нефрологии и реаниматологии. В последнее время данная проблема приобрела не только медицинскую значимость, но еще и социальную, т.к. поздняя диагностика ОПП у новорожденных может приводить как к хронизации патологического процесса в почках, так и к дальнейшей инвалидизации у данного контингента детей.

Частота ОПП у новорожденных по данным различных исследований варьируется. Наиболее она изучена у недоношенных детей и у новорожденных в критических состояниях. Так, по некоторым данным, частота неонатального ОПП составляет 3,9 на 1000 живорожденных. По результатам одного из самых масштабных мировых исследований AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Epidemiology in Neonates, 2017 г.) частота ОПП у новорожденных, находящихся в Отделениях реанимации, составляет 30%, причем одним из важных факторов риска ОПП являются перенесенные хирургические операции.

По данным Бюро национальной статистики уровень младенческой смертности (МлС) в Казахстане резко вырос в 2021 году, с 7,7 до 8,4 случаев на 1000 родившихся живыми. Причем в структуре МлС показатель смертности от врожденных пороков развития (ВПР) в Казахстане не имеет тенденции к снижению, составляя 21,6% (2021 г.).

В связи с чем, наиболее проблемными в выхаживании являются новорожденные с ВПР, т.к. чаще всего им проводится хирургическая коррекция порока в первые 2-е суток жизни в виде объемных полостных и торакальных вмешательств. А причиной смертности в периоперационном периоде по прежнему остается полиорганная недостаточность, включающая ОПП.

Наиболее известно ОПП у новорожденных после открытых операций на сердце, получившее название кардиохирургически- ассоциированное ОПП (КХА-ОПП), частота которого составляет в среднем 54% (Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network-NEPHRON, Alten JA, 2021).

А вот при обзоре данных литературы по вопросу ОПП у новорожденных после общих хирургических операций, нами было выявлено всего несколько публикаций. По результатам исследования корейских ученых (Yum S.K, Seo YM, 2019) частота ОПП составляла 49,1%. Китайскими учеными (Yang Wu и соавторы, 2020) ретроспективно установлена частота в 34%. А по данным американских ученых (Cara L.Slagle и соавторы, 2021) частота ОПП после операций была у 19% новорожденных.

Несмотря на частоту ранняя диагностика его остается по прежнему сложной задачей в неонатальной практике.

В стандарт диагностики ОПП у новорожденных входят определение уровня сывороточного креатинина, мочевины, а также темп диуреза. Данный выбор объясняется доступностью данных параметров в условиях практического здравоохранения. Однако результаты современных исследований доказывают, что уровень креатинина в сыворотке уже не является высокоспецифичным при раннем выявлении ОПП у новорожденных и не

отражает в полной мере повреждение функции почек. Более того, установлено, что до 50% ренальных функций может быть утрачено уже до повышения креатинина.

В связи с чем, в ранней диагностике ОПП острым стоит вопрос поиска и изучения новых современных малонвазивных биомаркеров ОПП, т.к их применение позволяет за 24-48 часов до появления в крови креатинина диагностировать ОПП.

Одним из таких биомаркеров ОПП является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов мочи или urinary NGAL (neutrophil gelatinase – associated lipocalin или мочевого NGAL), который вырабатывается в ответ на острое повреждение в проксимальных канальцах почек. Уровни uNGAL в сыворотке и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение. Следовательно, можно использовать определение данного теста в моче и не проводить забор крови у новорожденных.

Таким образом, принимая во внимание актуальность, малоизученность проблемы в популяции новорожденных после хирургических операций, не выраженность клинической симптоматики, отсутствие клинико-лабораторных предикторов и широкого применения ранних биомаркеров ОПП, как uNGAL представляет особый интерес для практического здравоохранения. Результаты нашего научного исследования позволят в ранние сроки диагностировать ОПП и своевременно начинать лечебные мероприятия по предупреждению ренальных необратимых процессов и летальности.

Цель исследования. Изучить особенности острого повреждения почек у новорожденных с врожденными пороками развития на основе определения предикторов его развития

Задачи исследования:

1. Изучить структуру ВПР в Республике Казахстан и установить причины, частоту и стадии развития ОПП у новорожденных с ВПР
2. Определить диагностическое значение уровней uNGAL и его прогностическую ценность у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде.
3. Выявить анализ корреляционных взаимосвязей между основными показателями почечной дисфункции и uNGAL, как возможного предиктора развития ОПП у новорожденных с ВПР.
4. Определить клинико-лабораторные предикторы ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС
5. Разработать алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.

Научная новизна:

1. Впервые установлены частота и причины ОПП у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде.
2. Впервые изучена диагностическая и прогностическая значимость биомаркера uNGAL как предиктора ОПП у новорожденных с ВПР
3. Впервые разработаны алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР, включающие биомаркер uNGAL и клинико-лабораторные предикторы

Практическое значение полученных результатов.

1. Разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР будут применяться в неонатологической практике, что позволит снизить риск развития ОПП в периоперационном периоде.
2. Биомаркер uNGAL является высокочувствительным, специфичным и малоинвазивным тестом ранней диагностики ОПП у новорожденных, что позволит его использовать как предиктор развития патологического процесса в почках.
3. Выявленная прогностическая ценность uNGAL на основе корреляционной связи с общепринятыми показателями почечной дисфункции даст возможность определить группы риска по формированию ОПП у новорожденных.

4. Установленные клиничко-лабораторные предикторы ОПП в комплексе с uNGAL могут применяться врачами практического здравоохранения для раннего выявления ОПП у новорожденных с ВПР

Объект и методы исследования.

Нами было проведено трехэтапное комбинированное ретроспективное и проспективное исследование (заключение Локальной этической комиссии НАО «КАЗНМУ им. С.Д.Асфендиярова» №1515). Получено письменное добровольное информированное согласие родителей детей на участие в исследовании.

Первый этап был проведен с целью изучения структуры ВПР в Казахстане, где были ретроспективно проанализированы данные всех зарегистрированных случаев ВПР (7904 случаев) по 18 регионам Казахстана за 5 лет (2015-2019 гг.). Информация была получена из ежегодного Статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» Республиканского центра Развития Здравоохранения(www.rcrz.kz). В исследование были включены все впервые выявленные в периоде новорожденности пороки развития согласно определению ВОЗ (2016), которые были зарегистрированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и попадают в XVII класс «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения». Учитывали количество живорожденных с диагнозом «Врожденные аномалии» на сроке от 25 до 41 недель беременности, весом от 500 граммов и более, и постоянного проживания в РК. Критерием исключения были случаи ферментативной и иммунной недостаточности у новорожденных.

Структура ВПР рассчитывалась на 10 000 живорожденных детей.

Второй этап исследования был осуществлен с целью выявления частоты и причин ОПП у новорожденных с ВПР путем ретроспективного анализа **146** медицинских карт новорожденных пациентов (стационарная карта истории болезни новорожденных: форма №907), из них: 86 карт новорожденных с ВПР желудочно-кишечного тракта (ВПР ЖКТ) и 60 карт новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС). Также проанализированы выписные эпикризы из родовспомогательных учреждений их матерей с целью выявления перинатальных факторов риска ОПП.

Сбор ретроспективного материала проводился на базе архива АО «Научного Центра Педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ) по двум отделениям: Неонатологии и хирургии новорожденных и Кардиохирургии, интервенционной кардиологии и ангиохирургии за 5 лет (2014-2018 гг.).

Критерии включения в ретроспективное исследование: все новорожденные с подтвержденным диагнозом ВПР ЖКТ и ВПС, которым было проведено оперативное вмешательство в неонатальный период

Критерии исключения из ретроспективного исследования: новорожденные, которые имели ВПР почек и мочевыводящей системы.

На третьем этапе нашего исследования было проведено проспективное исследование с целью установления клиничко-лабораторных предикторов ОПП, с применением нового биомаркера uNGAL **80** пациентам с ВПР, из них: 45 новорожденным с ВПР ЖКТ и 35 детям с ВПС.

Всем пациентам была осуществлена коррекция ВПР хирургическим путем в неонатальный период под общей анестезией, в том числе всем пациентам с ВПС была проведена открытая операция с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК).

Исследование проводилось в период с января 2019 г. по февраль 2021 г. Референтную группу составили 17 соматически здоровых новорожденных.

Критерии включения пациентов в проспективное исследование:

– письменное положительное информированное согласие родителей пациента на проведение исследования

- новорожденные дети с подтвержденным диагнозом ВПР ЖКТ и ВПС и с гестационным возрастом 37 недель и выше (доношенные новорожденные)
- соответствие веса ребёнка при рождении гестационному возрасту;

Критерии исключения пациентов из проспективного исследования:

- отказ от участия в исследовании (отсутствие письменного информированного согласия от родителей пациента)
- новорожденные дети со сроком гестации менее 37 недель
- несоответствие веса при рождении гестационному возрасту
- новорожденные дети, не имеющие подтвержденного ВПР
- новорожденные дети, имеющие врожденные пороки развития почек и мочевыводящей системы

Определение частоты ОПП проводили согласно модифицированной шкале neonatal mKDIGO (2016), предназначенной для неонатальных пациентов, которая включает в себя уровень сывороточного креатинина и показатели почасового диуреза.

Учитывая то, что новорожденные поступали с родильных домов на 1-2 сутки после рождения и исходный уровень сывороточного креатинина не был известен, нами за исходный уровень принимался нормальный уровень креатинина в крови у доношенного ребенка (срок гестации более 37 недель) - это 0,6 (mg/dl) или 53 мкмоль/л (Nyato G.и соавт., 2018).

Согласно классификации neonatal mKDIGO новорожденные были разделены на две основные группы:

1. **Группа ОПП(+)** - новорожденные, у которых отмечалось развитие ОПП в до или послеоперационном периоде.
2. **Группа ОПП(-)** - новорожденные, у которых не развилось ОПП.

Проспективное исследование проводилось на 3 следующих клинических базах г.Алматы:

- 1.АО «Научный Центр Педиатрии и детской хирургии». В данном центре проводилось обследование пациентов с ВПР ЖКТ и ВПС.
2. ГКП на ПХВ «Центр Перинатологии и Детской Кардиохирургии» Управления здравоохранения г. Алматы. На базе данного учреждения проводилось обследование пациентов с ВПС.
3. ГКП на ПХВ «Центр Детской Неотложной Медицинской помощи» Управления здравоохранения г. Алматы. В данном центре проводилось обследование пациентов с ВПР ЖКТ в отделении реанимации новорожденных.

С целью выявления наиболее критических периодов периоперационного периода, диагностика ОПП всех пациентов проводилась в динамике четырехкратно: однократно до операции и трехкратно после операции (на 1, 3 и 7 сутки послеоперационного периода).

Всем пациентам проводились стандартные методы исследования. **Функциональные** включали: расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле Шварца, оценка водного баланса -процент выделения (%), измерение почасового диуреза (мл\кг\час).

Лабораторные общеклинические методы:

- А) общий анализ крови с определением основных показателей периферической крови: гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов и уровня СОЭ,
- Б) оценка показателей кислотно-основного состояния крови, с определением следующих параметров: рН, рСО₂, глюкоза, Lас (лактат), сBase, СНСО₃;
- В) общий анализ мочи (определение удельного веса мочи, рН, белка, оксалатов, уратов, лейкоцитов, эритроцитов на наличие мочевого синдрома),
- Г) биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, мочевины, общего белка, калия ,натрия, хлоридов, кальция, С-реактивного белка,
- Д) биохимический анализ мочи, с определением креатинина, мочевины, общего белка, калия ,натрия, хлора, кальция в разовой порции мочи.
- Е) Коагулограмма с установлением протромбинового индекса для детей с ВПС.

И инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости и почек, нейросонография. Для детей с ВПС, дополнительно проводились: электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось на аппарате в 12 отведениях, эхокардиография (ЭХОКГ) проводилось на ультразвуковых аппаратах экспертного кардиологического класса.

Специальные методы исследования. Определение уровня в моче uNGAL методом иммунохемилюминесценции.

Наряду с общепринятыми методами оценки функции почек и общего лабораторного обследования всем обследуемым пациентам было проведено специфическое обследование с целью ранней диагностики ОПП с определением чувствительного малоинвазивного мочевого биомаркера ОПП – uNGAL количественным методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex, с применением тестов ARCHITECT Urine NGAL (фирмы Abbott Diagnostics, Abbott Park, USA) на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott, США), проводилось в экспресс-лаборатории НЦПДХ.

Забор образцов мочи на uNGAL проводился в разовой порции. Диапазон ожидаемых значений для теста uNGAL (Abbott, США) был определен на уровне 40-131,7 нг/мл или менее. Показатели выше 131,7 нг/мл расценивались как предиктор развития ОПП.

Также был осуществлен анализ материнских факторов риска (отягощенное течение беременности, перенесенные заболевания, наличие хронической патологии).

У каждого пациента проводился и анализ анамнестических данных: показатели оценки по шкале Апгар при рождении на 1 и 5 минутах, срок гестации, масса тела при рождении, возраст на момент поступления в стационар, оценка клинического статуса пациента (определение тяжести общего состояния по международной шкале NTISS-Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System), показатели артериального давления, состояния гипергидратации, длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, длительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, длительность нахождения в ОРИТН, длительность госпитализации. У детей с ВПС дополнительно изучался уровень центрального венозного давления (ЦВД) и сатурации, длительность проведения перитонеального диализа (ПД), длительность пережатия аорты, длительность получения искусственного кровообращения (ИК) пациентам.

Анестезиологическое пособие для новорожденных с ВПР проводилось согласно принятым современным стандартам с применением общей анестезии и ИВЛ.

Статистическая обработка.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Статистический анализ структуры ВПР проводили с использованием однофакторного (без корректировки) и многомерного (с корректировкой) анализов.

Переменные исследования являлись количественными и непрерывными. Критерий Стьюдента использован для проверки гипотезы о различии средних для двух групп (основной и контрольной). Использовались общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней для абсолютных и относительных величин (m), показателя достоверности различий при сравнении между группами (p). Сравнивали полученные значения отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) с единицей. Показатель относительного риска свидетельствует о наличии прямой связи между факторами и вероятностью развития ОПП. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0.05$, так как 95% ДИ не включает в себя единицу.

Общая характеристика новорожденных пациентов была установлена с помощью описательной статистики. Категориальные данные были представлены в виде частот (проценты), а количественные переменные в виде медианы (межквартильный интервал

IQR, первый и третий квартиль). Для сравнения непрерывных количественных переменных использовались критерий Манна-Уитни, T-test, и Хи-квадрат для сравнения категориальных данных. Полученные переменные с достоверной значимостью были обработаны с помощью однофакторного анализа и далее с выполнением многофакторного анализа, который был осуществлен с использованием модели логистической регрессии. Значение *p value* менее 0,05 считалось статистически значимым.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). В дальнейшем проводилась оценка тесноты связи по шкале Чеддока.

Для определения качества модели была построена ROC-кривая, где рассматривается показатель AUC (площадь под ROC-кривой), который с учетом доверительного интервала должен находиться в пределах выше 0,5. Для определения точки отсечения или пороговых значений (cut-off point) применялся коэффициент Юдена, полученный на основании показателей специфичности и чувствительности. Полученная точка наблюдений, в которой он принимает максимальное значение является точкой отсечения. Расчет коэффициента осуществляется по формуле: Чувствительность + Специфичность –

Для установления прогностической значимости маркера uNGAL нами было применен метод Predictive value. С целью установления положительной и отрицательной прогностической ценности теста uNGAL был проведен статистический анализ с помощью медицинского статистического онлайн калькулятора по формулам (MedCalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator. https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php (Version 20.118; accessed November 22, 2022).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В структуре ВПР по РК высока рождаемость ВПС и ВПР ЖКТ по сравнению с другими видами пороков, которые формируют основную группу риска по частоте развития опасных патологических состояний в периоперационном периоде.
2. Высокая частота развития ОПП (58%) у новорожденных с ВПС и ВПР ЖКТ, преимущественно преренальной этиологии (66%; 86%) обосновала необходимость поиска новых подходов в совершенствовании диагностики ОПП.
3. Биомаркер uNGAL является перспективным диагностическим тестом ранней диагностики ОПП у новорожденных в сравнении с «золотым стандартом» сывороточным креатинином. Наиболее высокая чувствительность (80%) и специфичность (90%) uNGAL в дооперационном периоде позволяет прогнозировать формирование ОПП у новорожденных с ВПР и выбрать своевременную дальнейшую тактику ведения пациента.
4. Выявлена корреляционная связь между общепринятыми показателями почечной дисфункции и uNGAL, что доказывает прогностическую ценность биомаркера в диагностике ОПП.
5. Биомаркер uNGAL в комплексе с выявленными клинико-лабораторными критериями могут применяться для предиктивной диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.

Результаты исследования.

Частота ВПР в РК за исследуемый период составила 0,4% на 10 000 живорожденных. В структуре ВПР у новорожденных в Казахстане чаще встречаются ВПС и ВПР ЖКТ, среди которых высок риск развития ОПП.

Отмечается высокая распространённость ВПР органов кровообращения в отличие от других видов ВПР равное в среднем за 5 лет - 15 на 10 000 рождений, но все-таки остающийся высоким по сравнению со странами Организации экономического развития и сотрудничества (ОЭСР). Так, по данным Европейского регистра ВПР EUROCAT частота ВПС в Италии в 2 раза ниже и составляет 7,05 случаев на 10 000 рождений, в Испании 7,44 случаев, в Польше 10,1 на 10 000 рождений (2019 г.).

Структура ВПР ЖКТ в РК за 5 лет (2015 – 2019 г.г.) с тенденцией к снижению, но еще остается высокой: 2015 г. - 5,3 на 10 000 рождений, 2016 г. – 4,1; 2017 г. – 4,3; 2018 г. – 3,7; 2019 г. – 3,1 на 10 000 рождений.

По результатам ретроспективного исследования частота ОПП у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде составила 58%. По нашим данным среди преренальных причин ОПП преобладали преренальные и составили у новорожденных с ВПС 86%, а с ВПР ЖКТ 66%. Ренальные причины составили 14% и 34% соответственно.

В структуре преренальных причин у новорожденных с ВПР ЖКТ были выявлены следующие: дегидратация (гиповолемия) – 51,6%, асфиксия – 24,2%, сепсис – 12,1%, ДВС синдром – 12,1%. Причинами ренального характера были аналогичными с пациентами ВПР ЖКТ: острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН), который был выявлен в 10 (58,9%) случаях и острый тубулонефроз (ОТН) у 7 (41,1%) детей, подтвержденный при патоморфологическом исследовании.

В структуре преренальных причин у новорожденных с ВПС чаще встречался ДВС-синдром - 43,3% , гипоксемия в послеоперационном периоде, в том числе асфиксия при рождении в 33,3% случаях, сепсис 20% и уменьшение ОЦК (гиповолемия) в виде дегидратации у 3,4%. Причинами ренального характера ОПП у пациентов с ВПС стали: ОТН в 60% (3) и ОТИН в 40% (2), подтвержденный также патоморфологически.

Анализ распределения частоты ОПП по стадиям согласно шкалы neonatal mKDIGO у пациентов с ВПР чаще всего развивалась 1 стадия ОПП: 1 стадия - 47,5% и 50%, 2 стадия – 31,5% и 25%, 3 стадия - 21% и 25% соответственно.

Первой группой изучения ОПП стали пациенты с ВПР ЖКТ.

Пациенты обеих групп имели нормальную массу тела как в группе ОПП (+) 3100 гр. (IQR 2880-3218, $p=0,115$) так и в группе ОПП(-) 3210 (IQR 3093-3613), были доношенными: медиана в группе с ОПП - 38 недель (37-39, $p=0,404$), а в группе без ОПП - 39 недель (37,7-39,2).

Возраст новорожденных с ВПР ЖКТ на момент поступления в стационар составил в обеих группах 2-е суток жизни ($p=0,944$).

В структуре ВПР ЖКТ группы с ОПП наиболее часто наблюдалась атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищем (ТПС), тогда как в группе ОПП(-) преобладали дети с аноректальными пороками развития.

Анализ материнских факторов пациентов ВПР ЖКТ группы ОПП (+) показал, что основными достоверно значимыми факторами из них были: протеинурия во время беременности, отеки – 10 (52,6%, ОШ-3,7 (95% ДИ 1-13,3; $p=0,041$), синдром потери плода в анамнезе у матери – 9 (47,3%, ОШ-3,8 (95% ДИ 1-14,3; $p=0,044$) и тяжелая преэклампсия -7 (36,8% ,ОШ- 4,0 (95% ДИ- 1-17,0; $p=0,044$). Среди факторов экстрагенитальной патологии показал, что у матерей детей с ОПП чаще встречалась анемия в 15 (78,9%) случаях ($p<0,05$); инфекции мочеполовой системы (ИМС) беременных в 12 (63,1%) случаях ($p<0,05$) и хроническая артериальная гипертензия в 9 (47,3%), $p<0,05$.

Анализ результатов факторов риска развития ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ показал, что в группе с ОПП (+) достоверно значимо отмечались: более низкие баллы по шкале Апгар на 1 минуте, медиана 6 баллов (IQR 5-7, $p=0,001$), средняя длительность оперативного вмешательства была больше (120 минут (IQR 60-180, $p=0,043$), дольше находились на госпитализации в ОРИТ, (Me-16 суток (IQR 11 - 33, $p=0,046$), длительность госпитализации была больше (Me- 27 суток; IQR17 - 31, $p=0,231$).

Летальность составила в группе младенцев с ОПП - 31,5%, а в группе детей без ОПП - 15,4%.

Дети группы ОПП(+) изначально поступали уже в более тяжелом состоянии, с 2-й категорией тяжести $11,8421\pm 4,1$ ($p<0,05$), в сравнении с группой пациентов без ОПП (1-я категория $8,5385\pm 2,3$). В динамике отмечается ухудшение в общем состоянии пациентов группы ОПП(+), т.е на 1-е и 3-и сутки после операции общее состояние детей ухудшалось до 3-й категории тяжести (1 сут. - $24,6316\pm 3,1$ и 3 сут. - $23,9474\pm 5,8$; $p<0,05$), в сравнении с

группой ОПП(-) (1 сут. - $20,8462 \pm 2,82$, 3 сут. - $15,8462 \pm 5,3$) и постепенно риск снижался к 7-м суткам.

Анализ данных показателей почасового диуреза (ПЧД) у пациентов с ВПР ЖКТ обеих групп до операции были в пределах нормальных цифр, более $1,5 \text{ мл/кг/час}$. Однако на 1-е сутки после оперативного вмешательства достоверно значимо у новорожденных с ОПП(+) наблюдалось снижение ПЧД до $1,2 \text{ мл/кг/час}$ в сравнении с пациентами группы ОПП(-) - $1,8 \text{ мл/кг/час}$. На 3-и и 7-е сутки после операции показатели почасового диуреза достигли в среднем $2,5 \text{ мл/кг/час}$ и $2,7 \text{ мл/кг/час}$ соответственно, что подтверждает у новорожденных неолигурический тип ОПП. СКФ достоверных различий не выявила.

Сравнительный анализ показателей общего анализа крови не выявили статистически значимых различий, но в биохимическом анализе крови у детей с ВПР ЖКТ наблюдалась разница в уровнях креатинина и мочевины: уровень креатинина достоверно значимо повышался на 3-и ($97,6 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,001$) и 7-е сутки ($104,4 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,003$) после операции у пациентов в группе ОПП(+).

Показатели мочевины, в этой группе также нарастали в динамике на 3-и $10,9 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0,001$) и 7-е сутки $13,6 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0,001$) по сравнению с группой ОПП(-).

Анализируя данные результатов КОС обеих групп нами было выявлено, что дети группы с ОПП еще до операции имели признаки метаболического ацидоза, рН составило $7,327 \pm 0,018$ ($p=0,01$) по сравнению со 2-й группой, где рН был в норме $7,388 \pm 0,01$. А также в группе с ОПП на 1 и 3 сутки после операции наблюдалось лактатемия выше 3 ммоль/л .

ОПП проявлялось в форме мочевого синдрома в виде протеинурии. По результатам нашего исследования протеинурия как предиктор ОПП проявлялась в различной степени тяжести на всех этапах наблюдения. Протеинурия $0,5 \text{ г/л}$ была статистически достоверно выражена в группе ОПП(+) на 1-е сутки после операции у 12 (63,1%) детей и на 3-и сутки после операции у 10 (52,6%) детей с ОПП. На 7-е сутки протеинурия до 1 г/л отмечалась у 5 (26,3%) детей с ОПП, разница была достоверной, что вероятно может указывать на хронизацию процесса.

Результаты биохимического анализа мочи аналогично выявили протеинурию: до операции в группе ОПП(+) белок определялся на уровне 1062 мг/л , на 1-е сутки после операции белок был на уровне $884,6 \text{ мг/л}$ ($p=0,048$).

Анализ диагностических уровней нового биомаркера ОПП uNGAL у пациентов с ВПР ЖКТ показал, что в группе ОПП(+) уже на дооперационном этапе отмечались высокие уровни маркера uNGAL. Так показатель uNGAL до операции в 4,5 раза был выше, показателя референтной группы, в 3,3 раза выше показателя пациентов группы ОПП(-) и составил $184,4 \text{ нг/мл}$ ($p<0,001$), против $40,7 \text{ нг/мл}$ в референсной группе и $56,5 \text{ нг/мл}$ в группе ОПП(-). Наибольший пик повышения в моче uNGAL у новорожденных с ОПП наблюдался уже через 24 часа после операции с повышением в 2,6 раза, составляя $493,9 \text{ нг/мл}$, ($p<0,001$), относительно группы ОПП(-) $60,7 \text{ нг/мл}$. На 3-и и 7-е сутки после операции uNGAL в группе ОПП(+) стал снижаться ($435,4 \text{ нг/мл}$ и $389,8 \text{ нг/мл}$ соответственно), но был еще достаточно высоким в сравнении с группой ОПП(-) ($68,3 \text{ нг/мл}$ и $34,8 \text{ нг/мл}$ соответственно). Сравнительный анализ уровней uNGAL и сывороточного креатинина показал, что в группе детей с ОПП пик нарастания креатинина стал намечаться только к 3-м суткам, тогда как uNGAL уже к 3-м суткам стал снижаться, что можно учитывать при оценке прогноза ОПП у новорожденных: до операции среднее значение сывороточного креатинина составило $76,4316 \text{ мкмоль/л}$ (группа ОПП(-) - $57,95 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,001$); в 1-е сутки после операции в группе ОПП(+) - $90,6421 \text{ мкмоль/л}$ (группа ОПП(-) - $54,2808 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,001$), на 3-и сутки после операции - $97,6316 \text{ мкмоль/л}$ ($48,7923 \text{ мкмоль/л}$ соответственно, $p=0,001$) и на 7-е сутки креатинин в группе ОПП(+) достиг пика $104,4 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0,001$).

По данным ROC -анализа наибольшая прогностическая чувствительность была зарегистрирована на 1-е (89,5%) и 7-е (94,7%) сутки после операции. Специфичность раннего маркера ОПП uNGAL в моче достоверно значимо была определена на 1-е (96,2%) и 3-и (100%) сутки послеоперационного периода. Анализируя показатели чувствительности

креатинина до операции выявлено, что она была ниже по сравнению с маркером uNGAL и составила 65% против 68,4%, а специфичность 89% против 91,7%. В 1-е сутки после операции чувствительность креатинина сыворотки тоже оказалась ниже - 66,7%, тогда как у uNGAL - 89,5%. На 3-и сутки после операции чувствительность креатинина составила 70%, а uNGAL - 73,7%. И на 7-е сутки чувствительность креатинина была ниже (57,1%), по сравнению с маркером uNGAL (94,7%). Специфичность креатинина также уступала маркеру uNGAL.

Также нами были выделены пороговые показатели мочевого uNGAL при которых прогнозировалось развитие ОПП: до операции - 168 нг/мл, на 1-е сутки после операции - 200,5 нг/мл, на 3-и сутки - 227 нг/мл и на 7 сутки- 191,7 нг/мл. В период до операции положительная прогностическая ценность теста uNGAL у детей с ВПР ЖКТ составила 38,46% и была меньше, чем на 1-е сутки после операции - 50%. На 3-и сутки после операции прогностическая ценность uNGAL повысилась до 64,29% и на 7-е сутки составила 63,64%.

В результате анализа корреляционных связей между сывороточным креатинином и uNGAL была обнаружена (по шкале Чеддока) слабая прямая связь в период до операции ($r_{xy} = 0,501$; $p = 0,001$) и умеренная прямая связь после операции на 1-е сутки ($r_{xy} = 0,600$; $p = 0,001$), 3-и ($r_{xy} = 0,582$; $p = 0,001$) и 7 сутки ($r_{xy} = 0,584$; $p = 0,001$). Между мочевиной и uNGAL была обнаружена прямая слабая связь до операции, на 1-е сутки после операции. На 3-и и 7-е сутки после операции обнаружена умеренная прямая связь. Между СКФ и uNGAL выявлено отсутствие связи, что указывает на то, что СКФ является не значимым в ранней диагностике ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ.

Особую ценность в нашем исследовании приобрело определение клинико-лабораторных предикторов ранней диагностики ОПП на каждом периоперационном периоде у новорожденных с ВПР ЖКТ: до операции: наличие одного и более материнских факторов риска (анемия, хронический пиелонефрит, хроническая артериальная гипертензия); ранняя протеинурия в ОАМ менее 0,5 г/л; уровень uNGAL > 168 нг/мл до операции; на 1-е сутки после операции: лактат крови 3 и более, снижение ПЧД ниже 1,2 мл/кг/ч; протеинурия в ОАМ менее 0,5 г/л; протеинурия в биохимическом анализе мочи >884 mg/L; уровень uNGAL >200,5 нг/мл; на 3-и сутки после операции: протеинурия в ОАМ менее 0,5 г/л; лактат крови 3 и более; уровень uNGAL >227 нг/мл; на 7-е сутки после операции: протеинурия в ОАМ от 1 до 3 г/л; уровень uNGAL >200,5 нг/мл.

Следующей группой ВПР по изучению ОПП стали пациенты с ВПС. Возраст новорожденных с ВПС на момент поступления в стационар составил в группе с ОПП 1,5 суток жизни, в группе без ОПП 2 суток жизни ($p=0,565$).

В нозологической структуре пациентов с ВПС детей группы ОПП (+) наиболее часто встречался ВПС - коарктация аорты (5 - 31,2%, $p = 0,042$), тогда как в группе без ОПП чаще транспозиция магистральных сосудов (10 - 52,6%, $p=0,039$).

Акушерский анамнез матерей детей с ВПС был отягощен в равной степени в обеих группах. Выявлены основные достоверно значимые факторы риска: синдром потери плода, который чаще встречался у матерей (7 - 43,7%, $p = 0,025$) группы ОПП(+); кесарево сечение у 6 (37,5%) матерей (ОПП+), $p = 0,044$). Среди экстрагенитальной патологии в анамнезе матерей детей с ОПП и ВПС встречалась анемия в 8 (50%) случаях ($p=0,030$); хронический пиелонефрит в 7(43,7%, $p = 0,025$) случаях; Острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) в 1 триместре (6 - 37,5%, $p<0,05$).

Основными факторами риска ОПП у новорожденных с ВПС статистически значимо выше были: длительность оперативного вмешательства - 240 минут ($p=0,05$), длительность использования АИК – 146 минут ($p = 0,008$.) и пережатия аорты- 92,5 минут ($p = 0,024$), длительность в ОРИТ -24,5 суток ($p = 0,024$), получения ИВЛ -10 суток ($p=0,05$), проведение перитонеального диализа -37,5% (6) ($p=0,05$).

Анализ оценки тяжести общего состояния новорожденных по шкале NTISS детей с ВПС показал, что на 1-е и 3-и сутки после операции общее состояние ухудшалось до высокой 4-й категории тяжести ($35,9 \pm 2,8$ и $34,3 \pm 5,3$ соответственно, $p = 0,001$). На 7 сутки

после операции риск летальности оставался высоким с категорией 4 в группе ОПП и составил $30,6 \pm 8,3$ ($p=0,001$).

На 1-е сутки после оперативного вмешательства достоверно значимо у новорожденных с ОПП(+) наблюдалось снижение ПЧД до $1,1 \text{ мл/кг/час}$, поэтому следует считать это фактором риска ОПП у новорожденных с ВПС. СКФ по формуле Шварца достоверно ниже была на 3-и ($21,4 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и 7-е сутки ($31,4 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) после операции.

Основными клиническими симптомами ОПП у новорожденных как с ВПР ЖКТ, так и с ВПС были отечный синдром и патологическая прибавка в массе тела.

Сатурация в обеих группах была ниже 90% в период до операции, что указывало на наличие критического порока сердца, с увеличением на 1-е, 3-и сутки после операции.

Сравнительный анализ биохимических показателей крови в группе с ОПП показал, что уровень креатинина достоверно значимо повышался лишь на 3-и ($89,4 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,001$) и 7-е сутки после операции ($95,3 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,001$). Показатели мочевины, как и креатинина в группе ОПП (+) также статистически значимо больше были зафиксированы ближе к 3-м ($11,6 \text{ мкмоль/л}$, $p=0,04$) и 7-м суткам ($11,3 \text{ мкмоль/л}$) после операции ($p=0,023$), по сравнению с группой ОПП(-).

При исследовании КОС в обеих группах выявлено, что дети с ОПП имели признаки метаболического ацидоза на 1-е сутки после открытой операции на сердце, рН составляло $7,3180$ ($p=0,01$) в сравнении со второй группой, где рН был в норме $7,4328$, что указывало на тяжесть оперативного вмешательства и могло повлиять в дальнейшем на формирование ОПП. Уровень лактата в КОС был достоверно высок на 1-е и 3-и сутки после операции у новорожденных с ОПП.

Одним из важных выявленных клинико-лабораторных предикторов ОПП стала ранняя протеинурия в общем анализе мочи и биохимическом анализе мочи. Она отмечалась на 3-и сутки после операции у 10 (62,5%) детей, с нарастанием на 7-е сутки после операции у 14 (87,5%), разница была достоверной. Протеинурия до $0,5 \text{ г/л}$ была статистически достоверно выражена на 3-и сутки после операции у 9 (56,2%) детей против 4 (21%) и на 7-е сутки после операции у 12 (75%) детей с ОПП против 5 (26,3%).

В биохимическом анализе мочи на 1-е сутки $591,3 \text{ мг/л}$ ($p=0,002$), на 3-и сутки $467,7 \text{ мг/л}$ ($p=0,030$), на 7-е сутки после операции $467,7 \text{ мг/л}$ ($p=0,001$), в сравнении с показателями пациентов без ОПП.

Диагностические уровни биомаркера uNGAL показали, что уже на дооперационном этапе у новорожденных ОПП(+) среднее значение uNGAL составило $173,5 \text{ нг/мл}$ ($p<0,001$), тогда как в группе ОПП(-) – $30,1 \text{ нг/мл}$. У детей в референсной группе этот показатель составил $40,7 \text{ нг/мл}$.

В первые 24 часа после операции наблюдалось повышение в моче uNGAL у детей с ОПП в среднем – $320,7 \text{ нг/мл}$ ($p<0,001$), по сравнению с пациентами без ОПП – $31,8 \text{ нг/мл}$. На 3-и сутки после операции средний уровень uNGAL несколько снизился в группе с ОПП до $263,6 \text{ нг/мл}$ (без ОПП – $31,8 \text{ нг/мл}$) и на 7-е сутки вновь повысился до $418,6 \text{ нг/мл}$, что почти в 1,5 раза больше по сравнению с показателями маркера на 3-и сутки, разница была статистически достоверной ($p<0,001$).

При сравнении средних уровней uNGAL и сывороточного креатинина нами было установлено, что в группе с ОПП(+) показатели uNGAL были повышенными начиная с дооперационного периода, тогда как уровень сывороточного креатинина стал значительно увеличиваться лишь на 3-и ($89,4 \text{ мкмоль/л}$) и 7-е сутки после операции ($95,3 \text{ мкмоль/л}$).

Сравнительный ROC-анализ в группе с ОПП показал, что в группе ОПП(+) чувствительность креатинина до операции составила 66%, а специфичность – 76,8%, что по сравнению с маркером uNGAL (93,3% и 90% соответственно) было значительно ниже. На 1-е сутки после операции чувствительность креатинина также оказалась ниже (87%), тогда как у uNGAL – 92,9%. На 3-и сутки после операции чувствительность креатинина была 75%, у uNGAL – 87,5%. На 7-е сутки после операции у пациентов чувствительность креатинина опять была ниже, чем у uNGAL (77% против 80%). Специфичность креатинина также была ниже на всех этапах наблюдения в сравнении с маркером uNGAL.

Нами были выделены пороговые показатели uNGAL при которых прогнозировалось развитие ОПП: до операции -152,8 нг/мл, на 1-е сутки после операции - 284,2 нг/мл, на 3-и сутки - 193,4 нг/мл и на 7-е сутки - 268,7 нг/мл.

В период до операции положительная прогностическая ценность теста uNGAL составила 80%. Прогностическая ценность uNGAL на 1-е сутки послеоперационного периода была 66,67%. На 3-и сутки после операции прогностическая ценность uNGAL составила 60% и на 7-е сутки положительная прогностическая ценность стала наиболее максимальной и была определена на уровне 77,78%.

В результате анализа корреляционных связей между сывороточным креатинином и uNGAL была обнаружена (шкала Чеддока) на 1-е сутки после операции умеренная прямая связь ($r_{xy} = 0,649$; $p = 0,001$); на 3-и сутки умеренная прямая связь ($r_{xy} = 0,644$; $p = 0,001$); на 7-е сутки умеренная прямая связь ($r_{xy} = 0,789$; $p = 0,001$).

При исследовании корреляции между мочевиной и uNGAL определена слабая обратная связь между uNGAL и мочевиной ($r_{xy} = -0,253$; $p = 0,143$) на всех этапах наблюдения.

Корреляция между СКФ и uNGAL показала отсутствие связи, что указывает на то, что СКФ является не значимым в ранней диагностике ОПП у новорожденных с ВПС, также как и у новорожденных с ВПР ЖКТ.

Основными клиничко-лабораторными предикторами ОПП у новорожденных с ВПС в периоперационном периоде определены следующие: до операции- наличие одного и более материнских факторов риска (анемия, хронический пиелонефрит; ОРВИ в 1 триместре; синдром потери плода, кесарево сечение; уровень uNGAL > 152,8 нг/мл; на 1 сутки после операции- лактат 3 и более, ранняя протеинурия в ОАМ менее 0,5 г/л; снижение ПЧД до 1,1 мл/кг/ч; протеинурия в биохимическом анализе мочи >591 mg/L; уровень uNGAL >284,2 нг/мл; на 3 сутки после операции- повышение Лас крови > 2,5; протеинурии в ОАМ <0,5 г/л; протеинурии в биохимическом анализе мочи >467 mg/L; уровень uNGAL >193,4 нг/мл; на 7-е сутки после операции- протеинурия в ОАМ <0,5 г/л; протеинурия в биохимическом анализе мочи >622 mg/L; уровень uNGAL >268,7 нг/мл.

Вышеуказанные результаты научной работы стали основой для построения алгоритмов ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС (2 алгоритма), с включением доступных клиничко-лабораторных предикторов, а также пороговых значений биомаркера uNGAL. Алгоритмы будут полезны для практического здравоохранения с целью своевременного выявления пациентов группы высокого риска по ОПП, снижения развития ОПП и следовательно повышения выживаемости новорожденных с ВПР после хирургических вмешательств.

Выводы

1. В структуре ВПР у новорожденных в Казахстане чаще встречаются ВПС и ВПР ЖКТ, среди которых высок риск развития ОПП. Установленная частота развития ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС составила 58%. Согласно neonatal mKDIGO чаще всего развивалась 1 стадия ОПП. У новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС: 1 стадия - 47,5% и 50%, 2 стадия – 31,5% и 25%, 3 стадия - 21% и 25% соответственно.

2. В 80% ОПП у новорожденных с ВПР обусловлено преренальными причинами (ВПР ЖКТ: дегидратация - 51,6%; ВПС: ДВС- синдром - 43,3%), в 12% ренальными причинами: ОТИН в 58,9% и ОТН в 41,1%.

3. Биомаркер uNGAL показал себя как предиктор ОПП с высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с креатинином. В среднем у новорожденных с ВПР ЖКТ чувствительность uNGAL составила 81,6% (64,7% - креатинин), а специфичность 94,1% (91% - креатинин). У детей с ВПС чувствительность - 88,4% (76% - креатинин) и специфичность 87,3% (76% - креатинин). Преимущественная роль нового биомаркера uNGAL также подтверждается в результате установленной корреляционной связи с общепринятыми показателями почечной дисфункции.

4. Динамика диагностических уровней uNGAL в периоперационном периоде у новорожденных с ВПР и ОПП по сравнению с референсной группой показала его прогностическую значимость для выявления ОПП. Показатель uNGAL у новорожденных с ОПП (средн. - 178,7 нг/мл) уже в дооперационном периоде превышал в 4 раза данные референсной группы (40,7 нг/мл), а нарастание сывороточного креатинина отмечалось только к 3 суткам после операции.

5. Выявленные пороговые значения uNGAL и клиничко – лабораторные предикторы могут быть включены в алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР

Практические рекомендации:

1. Высокая распространенность ВПР кровообращения и желудочно – кишечного тракта по сравнению с другими пороками требует совершенствования методов пренатальной диагностики и работы пренатальных консилиумов.

2. С целью раннего выявления ОПП и своевременной оценки тяжести состояния новорожденного с ВПР рекомендуется внедрить в неонатологическую практику классификацию neonatal modified KDIGO (2016).

3. Биомаркер uNGAL предиктор ОПП у новорожденных, является наиболее высокочувствительным и специфичным методом по сравнению со стандартными диагностическими тестами, в связи с чем, рекомендуется его включение в клинические протоколы и применение в практическом здравоохранении.

4. Возможность определения биомаркера uNGAL в моче, дает преимущество этому методу как малоинвазивного, безопасного и минимизирующего риск травматизации новорожденного ребенка.

5. Разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП для новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС будут полезны врачам практического здравоохранения для правильной оценки риска развития или формирования ОПП в периоперационном периоде с учетом новых подходов диагностики и прогнозирования.

Апробация работы.

Результаты проведенных исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на 14 конференциях республиканского и международного уровней:

– Международной конференции по клинической неонатологии (International conference of clinical Neonatology), 9-11 июня 2019 г., Венеция, Италия,. Постерный доклад;

– Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», 1 марта 2019 г., Алматы, Казахстан;

– III Форуме молодых ученых «Burabay Forum» при поддержке Фонда Первого Президента Республики Казахстан, 6-9 августа, 2019 г., г. Нур-Султан, Казахстан;

– III Научно-практической конференции молодых ученых, Национальный научный кардиохирургический центр, 16 сентября, 2019 г., г. Нур-Султан, Казахстан;

– 3-м Конгрессе объединенных Европейских неонатальных обществ (3rd Congress of joint European Neonatal Societies-jENS 2019), 17-21 сентября 2019 г. Маастрихт, Нидерланды, Постерный доклад;

– II Международном Конгрессе «Непрерывное медицинское образование в Республике Казахстан. Неотложная медицина: образование, наука и клиническая практика», 24-25 октября, 2019 г., Алматы, Казахстан;

– Научно-практической конференции с международным участием «Интеграция педиатрической науки, образования и практики», 6 декабря, 2019 г., Алматы, Казахстан;

– Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», 3 марта 2020 г., Алматы, Казахстан;

- IX Съезде детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития Педиатрии и детской хирургии», 21-23 апреля, 2021 г., Алматы, Казахстан;
- IV Международном Научно-образовательном Форуме «Ана мен Бала», 20-21 мая, 2021 г., Алматы, Казахстан;
- Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в службе перинатологии и детской кардиохирургии», 19 ноября, 2021 г., Алматы, Казахстан;
- Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», 22 апреля, 2022 г., Алматы, Казахстан;
- Международной научно-практической конференции «Педиатрия Казахстана: вчера, сегодня и завтра», 6-7 октября, 2022 г., Алматы, Казахстан;
- Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии», 13-14 октября, 2022 г., Алматы, Казахстан.
- VI Конгресс ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов», 31 марта-1 апреля, 2023 г., Алматы, Казахстан

Публикации по теме диссертации. По результатам исследования опубликовано и принято к печати 14 научных работ, из них 1 статья опубликована в журнале, индексируемом базами Scopus и Thomson Reuters и имеющая процентиль выше 25% на момент публикации-33%; 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК, 9 публикаций в материалах международных зарубежных конференций.

Внедрение. Получено 4 акта внедрения, 2 авторских свидетельства.

Применение раннего малоинвазивного биомаркера ОПП uNGAL внедрены в работу 4-х детских реанимаций г.Алматы. В 2-х отделениях реанимаций неонатального профиля: ОАРИТН Научного Центра Педиатрии и детской хирургии и ОРИТН Центра детской неотложной медицинской помощи г. Алматы и в 2-х реанимациях кардиохирургического профиля: отделения кардиореанимации Центра Перинатологии и детской кардиохирургии г.Алматы и Научного Центра Педиатрии и детской хирургии.

Результаты исследования по ранней диагностике ОПП у новорожденных с ВПР включены в образовательную программу подготовки неонатологов резидентов курса «Неонатология» Казахстанско-Российского Медицинского Университета.

Авторские свидетельства: 1. «Алгоритм ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ» (№ 32253 от 3 февраля 2023 г.),

2. «Алгоритм ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПС»(№ 32254 от 3 февраля 2023 г.).

Личный вклад докторанта заключается в выборе, обосновании направления исследования; создании дизайна исследования; организации и проведении всех его этапов; сборе, обработке и анализе данных; оформлении, представлении и обсуждении результатов диссертации. Лично автором проведен сбор лабораторного материала каждого пациента на всех этапах наблюдения, объем специальных методов исследования осуществлен также при личном участии диссертанта. Самостоятельно проведён набор архивных данных за 5 лет, проведён его анализ и статистическая обработка. Проведена формулировка выводов, заключения, практических рекомендаций, разработка двух алгоритмов принадлежит автору.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, раздела результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, двух приложений. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 61 рисунками. Библиографический список содержит 130 источников.

