

**Письменный отзыв официального рецензента
на диссертацию Садыковой Алтынай Женисовны на тему: «Предикторы острого почечного повреждения у новорожденных с врожденными пороками развития», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина»**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа Садыковой Алтынай Женисовны соответствует приоритетным направлениям развития науки - теме «Наука о жизни и здоровье», утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.</p> <p>Также имеет соответствие с главным целевым стратегическими индикатором Государственной программы развития «Денсаулық» Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы как снижение показателя младенческой смертности (Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725), в структуре которой смертность от ВПР занимает важное значение.</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Выполненная диссертационная работа вносит существенный вклад в науку. Ее важность для науки и практического здравоохранения хорошо раскрыта в основных

положениях, доказана и обоснована полученными результатами исследования.

Результаты диссертационного исследования «Предикторы острого почечного повреждения у новорожденных с врожденными пороками развития» вносят существенный вклад в раннюю диагностику острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных с ВПР в до и послеоперационном периоде, что имеет первоочередное значение для улучшения исходов и снижения летальности.

В ходе работы были получены результаты по изучению наиболее часто встречаемых пороков у новорожденных (ВПР ЖКТ и ВПС). Смертность среди данной категории пациентов остается высокой в сравнении со странами Европы и одной из причин является ОПП, что подчеркивает особую актуальность проблемы.

Также получены и проанализированы результаты 146 медицинских карт пациентов с ВПР ЖКТ и ВПС, что позволило установить частоту и причины ОПП у данного контингента новорожденных. Выявленная частота ОПП составила 58%. Согласно neonatal mKDIGO чаще всего развивалась 1 стадия ОПП. Основной прerenальной причиной ОПП у пациентов с ВПР ЖКТ стала дегидратация-51,6%, у детей с ВПС- ДВС-синдром - 43,3%.

Ценность данной работы заключается в изучении предикторов ОПП у новорожденных с указанными ВПР. Автором изучены и оценены обширные и очень важные клинико-лабораторные показатели у пациентов. Наряду с этим впервые достоверно доказана роль биомаркера ОПП uNGAL в ранней диагностике ОПП.

На основании установленных предикторов ОПП были разработаны 2 алгоритма ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС, которые имеют высокую практическую значимость и будут применяться в неонатальной

3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>реаниматологии,неонатологии, что снизит риск развития ОПП в периоперационном периоде.</p> <p>В представленной научной работе соискателем проявлен высокий уровень самостоятельности. Необходимо отметить обоснованность направления исследования, логичность поставленных цели и задач и хороший дизайн исследования. Самостоятельно проведена трудоемкая работа по сбору материала, проведен анализ и работа хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками.</p> <p>Полученные результаты исследования обсуждены с мировыми данными.</p> <p>Одним из важных этапов работы стало проведение проспективного обследования 80 пациентов с ВПР, в котором проведен тщательный анализ анамнестических данных, включая материнские факторы; оценку состояния здоровья детей по международной шкале NTISS-(Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System); оценку результатов функциональных, общеклинических, инструментальных и специфических (определение биомаркера uNGAL методом иммунохемилюминесценции) методов исследования. Подробный анализ диагностических тестов всех пациентов проводился четырехкратно: до операции, на 1, 3 и 7 сутки после операции.</p> <p>Далее соискателем самостоятельно проведена статистическая обработка всех результатов исследования, формулировка выводов, заключения, практических рекомендаций, разработка двух алгоритмов ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	<p>Острое почечное повреждение (ОПП) является одной из наиболее актуальных и распространенных проблем современной неонатальной реаниматологии и нефрологии. В</p>

- 1) **Обоснована;**
- 2) Частично обоснована;
- 3) Не обоснована.

последнее время данная проблема приобретает не только медицинскую значимость, но еще и социальную, т.к поздняя диагностика ОПП у новорожденных не только повышает тяжесть болезни, ухудшает ближайший прогноз, но и способствует формированию хронической болезни почек, то есть дальнейшей инвалидизации детей.

По результатам одного из наиболее масштабных мировых исследований по изучению частоты ОПП у новорожденных AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Epidemiology in Neonates, 2017 г.) ОПП встречается более чем у трети новорожденных, находящихся в Отделениях реанимации составляет, причем одним из важных факторов риска ОПП являются хирургические операции

Актуальность работы и обоснована малоизученностью проблемы ОПП в популяции новорожденных после хирургических операций, стертой клинической симптоматики ОПП на ранних стадиях. Поэтому изучение клинико-лабораторных предикторов ОПП, включая применение биомаркеров ОПП как uNGAL, представляет особый интерес для практического здравоохранения.

4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:

- 1) **Отражает;**
- 2) Частично отражает;
- 3) Не отражает

Основное содержание диссертации соответствует заявленной теме и основной цели исследования- изучению особенностей острого повреждения почек у новорожденных с врожденными пороками развития на основе определения предикторов его развития.

В диссертации последовательно представлены и описаны 3 основные главы. В первой главе приведен анализ и обзор новых литературных данных по теме, в том числе описание применения новых биомаркеров. Во второй главе подробно отражены материалы и методы исследования с дизайном исследования. В третьей главе представлены результаты собственных исследований, которые иллюстрированы

4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:

- 1) **соответствуют;**
- 2) частично соответствуют;
- 3) не соответствуют

достаточным количеством таблиц и рисунков (62 таблицы и 61 рисунок). Далее представлено заключение, выводы и практические рекомендации.

Цель исследования и поставленные 5 задач полностью соответствуют теме исследования.

4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:

- 1) **полностью взаимосвязаны;**
- 2) взаимосвязь частичная;
- 3) взаимосвязь отсутствует

Все разделы и положения данной диссертации являются логически взаимосвязанными и имеют свою последовательность, написаны единолично, имеет внутреннее единство. В диссертации прослеживается порядок, характеризуется обоснованным достаточным выбором материала и методов исследования и статистических методов анализа результатов, что соответствует поставленным целям и задачам исследования.

Каждая задача соответствует выводу и раскрывает полученные результаты.

Так, результаты по выполнению задачи № 5 - Разработать алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР была выполнена и отражена в двух разработанных алгоритмах ОПП (приложение А и Б).

4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:

- 1) **критический анализ есть;**
- 2) анализ частичный;

Предложенные разработанные автором алгоритмы ранней диагностики ОПП у пациентов с ВПР ЖКТ и ВПС с включением клиничко-лабораторных предикторов, и биомаркера ОПП uNGAL обоснованы более высокой чувствительностью и специфичностью при оценке на ранних этапах распознавания ОПП.

Специфичность и чувствительность теста uNGAL доказана проведенным ROC-анализом, PPV(positive predictive value) в

		<p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>сравнении с общепринятыми методами: креатинином, мочевиной и СКФ. В разделе «заключение» проведен критический анализ полученных собственных результатов в сравнении с материалами зарубежных и отечественных публикаций по данной тематике.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Полученные результаты в рамках исследования отличаются выраженной степенью новизны. Так, впервые установлены данные по частоте и причинам ОПП у пациентов с ВПР ЖКТ и ВПС в Республике Казахстан, изучена диагностическая и прогностическая значимость биомаркера uNGAL как предиктора ОПП у новорожденных с ВПР. Впервые разработаны и предложены для практического здравоохранения алгоритмы ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР, включающие биомаркер uNGAL и клиничко-лабораторные предикторы ОПП.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Все выводы являются новыми и установлены на основании полученных оригинальных результатов исследования.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые;</p>	<p>Предложенные автором технические, экономические и управленческие решения являются новыми и обоснованными. Новизна разработанных двух алгоритмов подтверждены авторскими свидетельствами: 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.).</p>

		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Имеется 4 акта внедрения на уровне 4-х отделений неонатальной реанимации г.Алматы.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомах с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Научное исследование выполнено соответственно современным требованиям.</p> <p>Основные положения диссертационной работы, полученные результаты и выводы обоснованы и достоверны, что подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов с ВПР.</p> <p>Полученные выводы основаны на весомах научно обоснованных доказательствах с применением современных методов исследования, включая статистический анализ с использованием бинарной логистической регрессии, ROC-анализа.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Выдвинутые в диссертации на защиту основные положения являются новыми.</p> <p>Каждый пункт положения сформирован на основных полученных результатах и раскрывает отдельную научную задачу диссертации. Положения имеют собственные теоретические выводы.</p> <p>Так, например, в положении № 2 высокая частота ОПШ у новорожденных с ВПР, в том числе частота преренальной этиологии (66-86%) доказаны полученными результатами проведенного ретроспективного анализа 146 медицинских карт.</p> <p>Положения 3, 4, 5 подтверждены результатами проведенного проспективного исследования 80 пациентов с ВПР, где доказана более высокая чувствительность и специфичность биомаркера uNGAL в сравнении с «золотым стандартом» и установлены клиничко-лабораторные</p>

		<p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>предикторы, которые вошли в разработанные алгоритмы ранней диагностики ОПП у данного контингента детей.</p> <p>Доказательность новизны научных положений представлена в опубликованных статьях: 14 научных работах, из них 1 статья опубликована в журнале, индексируемом базами Scopus и Thomson Reuters и имеющая процентиль выше 25% на момент публикации(33 процентиль); 4 статья опубликованных в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК, в 9 публикациях в материалах международных зарубежных конференций. Результаты работы доложены на 15 различных конференциях международного и республиканского уровней.</p>
8.	<p>Принцип достоверности источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>В диссертации подробно описана методология, обоснован выбор лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования (глава «Методы исследования»). Создан правильный дизайн исследования (комбинированное ретро и проспективное исследование). Методологическое обеспечение и планирование диссертации полностью соответствует требованиям Комитета по обеспечению и контролю в сфере образования и науки МОН РК.</p> <p>Для проведения научной работы докторант на первом этапе использовала современные инструменты литературного поиска и планирования.</p> <p>Методы проспективного исследования основаны на проведении современных методов лабораторного исследования- метода иммунохемилюминисценции с целью определения биомаркера uNGAL.</p> <p>Интерпретация полученных результатов исследования была осуществлена с использованием компьютерных технологий. Статистический анализ осуществлялся с</p>

использованием программного обеспечения SPSS (версия 22.0, IBM SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):

- 1) да;
- 2) нет

Теоретические выводы, корреляционные взаимосвязи, специфичность и чувствительность теста uNGAL в диссертационной работе доказаны и подтверждены результатами проведенного исследования.

8.4 Важные утверждения **подтверждены/частично** подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу

Диссертант в работе приводит доказательства своих утверждений, ссылаясь на научные публикации зарубежных исследователей и не содержит предположений.

8.5 Используемые источники литературы **достаточны/не** достаточны для литературного обзора

Список использованной литературы содержит достаточное количество в 130 источников, из которых не менее 75% глубиной поиска не более 5 лет, преимущественно авторов дальнего зарубежья. Библиографический список позволил соискателю обосновать актуальность исследования и поиск новых методов ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР.

9

Принцип практической ценности

9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:

- 1) да;
- 2) нет

Результаты исследований могут использоваться в специальных обучающих программах и учебных пособиях по

соответствующей теме у резидентов неонатологов, детских реаниматологов, т.к являются новыми.

Планируется выпуск методических рекомендаций, монографии по данной теме.

9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:

- 1) да;
- 2) нет

9.3 Предложения для практики являются новыми?

- 1) **полностью новые;**
- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);
- 3) не новые (новыми являются менее 25%)

Диссертация Садыковой А.Ж. имеет практическое значение, заключающееся в разработке алгоритмов ранней диагностики ОПП у новорожденных с ВПР ЖКТ и ВПС, которые будут применяться в ежедневной практике врачей реаниматологов, что снизит риск развития ОПП в периоперационном периоде и снизит риск летальности в данной группе пациентов.

Предложения для практики являются новыми.

Разработанные автором алгоритмы ОПП с включением клиничко-лабораторных предикторов и uNGAL являются легко-воспроизводимыми в условиях лечебного учреждения и созданы впервые.

Качество академического письма в диссертации Садыковой А.Ж. является научным. Правила оформления и научный стиль изложения выдержаны в каждой главе и подглавах.

Структура диссертационной работы имеет традиционные разделы, содержит: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованных источников и приложения А и Б. Работа иллюстрирована 61 рисунками и 62 таблицами.

Тема по установлению предикторов ОПП является весьма актуальной, поскольку смертность в периоперационном периоде у новорожденных ВПР по-прежнему высокая, и в том числе высок риск формирования ОПП, которая может стать причиной летального исхода. Но разработанные алгоритмы

10.

Качество написания и оформления

Качество академического письма:

- 1) **высокое;**
- 2) среднее;
- 3) ниже среднего;
- 4) низкое.

ранней диагностики в результате исследования с применением установленных предикторов ОПП, в том числе и биомаркера uNGAL, помогут улучшить прогнозирование ОПП и улучшить исходы, результаты лечения данных пациентов.

Полученные автором результаты являются новыми, обоснованными и достоверными для практического здравоохранения, особенно для врачей детских реаниматологов, выхаживающих пациентов с ВПР в Отделениях реанимации.

Материал диссертации изложен академическим письмом, грамотно.

Замечания:

1. В работе можно было не приводить такие показатели мочи как ураты, оксалаты, которые не несут какое либо диагностическое значение.
2. Можно было не проводить СКФ расчетным методом, который является не информативным показателем для новорожденных. Автор сама пришла к такому же мнению, не получив корреляцию между маркером uNGAL и СКФ.

Эти замечания не являются принципиальными.

Вопросы:

1. Как Вы думаете у новорожденных имеет значение определение фракционной экскреции натрия и почему Вы ограничились исследованием натрия и креатинина в моче?
2. Какие виды заместительной почечной терапии проводились у ваших пациентов с ОПП и была ли разница в зависимости от вида порока?

			<p>3. Проводили ли Вы анализ результатов аутопсии почечной ткани пациентов с ОПП?</p> <p>Диссертационная работа Садыковой Алтынай Женисовны на тему «Предикторы острого почечного повреждения у новорожденных с врожденными пороками развития», выполненная по специальности 6D110100- «Медицина», является законченной, самостоятельно выполненной научной работой, соответствует всем требованиям к диссертационным работам на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина».</p>
--	--	--	--

Официальный рецензент:

Врач нефролог высшей категории,
 доктор медицинских наук, профессор кафедры
 «Педиатрических дисциплин с курсом
 детских инфекционных болезней»,
 НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет»
 Адрес: Республика Казахстан, г.Алматы, ул. Абылай Хана 51/53.
 Телефон: + 7 701 375 55 59
 E-mail: kanatbayeva@mail.ru



Канатбаева Асия Бакишевна

ҚазРММУ университеті
 ҚазҰСМУ университеті
 РАСТАҒАЙ / ЗАВЕРІТІ
 «*В. Вербовкина*»
 26.04.2023 г.