

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, руководителя Центра коррекции развития детей раннего возраста и научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Кешишян Елены Соломоновны о научно-практической значимости диссертационной работы Кулижникова Григория Викторовича на тему «Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

В последние годы в Российской Федерации отмечается постепенное увеличение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Научно-техническая революция сделала возможным длительное поддержание жизнедеятельности крайне незрелых новорожденных. К числу причин, обусловивших данную тенденцию, относятся успехи в первичной реанимации и интенсивном выхаживании незрелых новорожденных, позволившие снизить младенческую смертность в России. Однако примерно треть смертей приходится на глубоко недоношенных пациентов. Среди поздних недоношенных новорожденных, примерно 30% также нуждаются в проведении интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде

Критериями успеха перинатальной медицины необходимо считать не только выхаживание недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития. Имеется большое количество опубликованных работ по выхаживанию недоношенных детей, касающихся отдельных аспектов терапии, таких как профилактика анемии неинвазивная дыхательная поддержка, сурфактантная терапия, лечение гемодинамически значимого открытого артериального протока, инфекционных заболеваний.

Однако практически отсутствуют научные исследования, посвященные разработке оценочных и прогностических шкал тяжести состояния и риска летального исхода в когорте глубоко недоношенных пациентов, применяемых в раннем неонатальном периоде. Использование прогностических шкал позволяет своевременно пересмотреть лечебно-диагностические мероприятия в группе детей высокого риска неблагоприятного исхода.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Кулижникова Григория Викторовича, целью которой является определение клинических, лабораторно-инструментальных и генетических биомаркеров прогнозируемой тяжести состояния и летальности у новорожденных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), является весьма актуальной и современной.

Вытекающие из целевой установки задачи исследования четко сформулированы, конкретны и вполне логичны.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Кулижникова Г.В. соответствует шифру научной специальности 14.01.08 – Педиатрия. Педиатрия является отраслью медицинских наук. Областью данного исследования являются: пункты 1 – состояние функциональных систем ребенка, 3 – физиология и патология детей периода новорожденности, 5 – клиника и диагностика врожденных болезней, 6 – внутренние болезни у детей и 7 – интенсивная терапия и реанимация.

Диссертация соответствует специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Многосторонний анализ и обобщение научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме определяет обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые изучена и определена клиническая

значимость концентрации VEGF в крови в конце раннего неонатального периода у глубоко недоношенных детей.

Впервые с помощью ВАКТ с проведением тепловой пробы выполнено исследование состояния эндотелия у глубоко недоношенных новорожденных детей, находящихся в тяжелом состоянии в неонатальном периоде.

Впервые с помощью современных молекулярно-генетических методов изучена частота полиморфизма генов адренорецепторов и VEGF в когорте глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести состояния. Изучены также ассоциации полиморфизма генов адренорецепторов с маркерами эндотелиальной дисфункции и клинико-лабораторными особенностями тяжелых состояний. Исследована частота встречаемости и взаимосвязь полиморфизмов адренорецепторов матерей с экспрессией инфекционно-воспалительных маркеров у их детей.

С помощью современных лабораторно-инструментальных методов получены новые данные об особенностях цитокинового профиля и клинико-лабораторных маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде, определены закономерности данных маркеров в зависимости от тяжести состояния недоношенных новорожденных, а также установлена их взаимосвязь с тяжестью полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале NEOMOD на 7 сутки жизни. Разработан диагностический алгоритм определения риска пролонгации тяжелого состояния к концу неонатального периода и летального исхода в неонатальном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования были предложены математически обоснованные уравнения множественной регрессии (Модель риска), для первых и третьих суток жизни, позволяющие выявить высокий риск сохранения тяжелого состояния к концу раннего неонатального периода и летального исхода. Ценность уравнений множественной регрессии заключается в доступности исходных данных и легкости проведения оценки. Решение вопроса прогнозирования динамики состояния в первые и третьи сутки жизни может позволить своевременно внести коррекцию в лечебно-диагностические подходы у детей высокого риска неблагоприятного исхода в неонатальном периоде. Исследование концентрации ИЛ-8 в крови в 1 сутки

жизни позволило выявить детей высокого риска летального исхода в когорте глубоко недоношенных новорожденных.

Внедрение алгоритма определения риска развития летального исхода у глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде позволило с первых суток жизни выявлять детей высокого риска неблагоприятного исхода.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах работы - в выборе направления исследования; постановке цели и определении задач; отборе пациентов для включения в исследование; обследовании детей (анамнестическое, клинико-лабораторное и инструментальное), их матерей и женщин контрольной группы; сборе материала для проведения биохимического и генетического исследования; динамическом наблюдении в контрольных точках исследования; проведении иммуноферментного анализа (VEGF, MCP-1, ИЛ-6, ИЛ-8); сборе и обобщении клинического материала; создании электронной базы данных исследуемых пациентов; статистическом анализе и интерпретации полученных результатов; разработке диагностического алгоритма; подготовке публикаций по теме исследования представлении результатов работы на конференциях и конгрессах.

Печатные работы автора, в т. ч. в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией.

Достоверность и апробация результатов исследования

О достоверности результатов исследования свидетельствует достаточный объем наблюдений, использование широкого спектра современных методов исследования, в том числе автоматических анализаторов с полной автоматизацией процесса проведения анализа, обеспечивающих высокую точность определения концентрации биомаркеров, неинвазивного метода вейвлет анализа колебаний кожной температуры, ПЦР в режиме реального времени, для определения молекулярно-генетических аллельных особенностей генов адренорецепторов и VEGF, а также адекватных методов статистического анализа данных.

Диссертационная работа обсуждена на заседании научно-координационного совета по педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №2 от 02.03.2021).

Материалы работы представлены на VI Евро-Азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург, 2019 год) и Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2020 год).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии Пермского государственного медицинского университета Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования по прогнозированию динамики тяжести состояния у глубоко недоношенных новорожденных детей внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей в Перинатальном центре ГБУЗ Пермского края «Ордена Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница».

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертационная работа Кулижникова Г.В. написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшего изучения проблемы и библиографического списка. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, содержит 29 таблиц и 27 рисунков. Библиография включает 193 источника использованной литературы (90 на русском, 103 на английском языках). Диссертация написана хорошим литературным языком. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

В обзоре литературы (Глава 1) достаточно объемно и логично изложены аспекты, касающиеся современного представления о роли клинических показателей, биомаркеров в предикции тяжести состояний у недоношенных детей в неонатальном периоде. Особое место в литературном обзоре уделено описанию оценочных шкал тяжести состояния. Также, в обзоре литературы

вполне компетентно и логично изложены современные данные по предрасполагающему влиянию полиморфизмов генов на развитие различных патологических состояний у новорожденных.

Глава 2 – «Материалы и методы исследования» включает характеристику дизайна исследования, материалов и методов, использованных в работе. Методы обследования и статистической обработки данных соответствуют целям и задачам работы. Приведены критерии включения и исключения. Детально описаны использованные в ходе исследования шкалы оценки тяжести, клинические, лабораторно-инструментальные и генетические методы обследования, а также указаны методы статистической обработки.

В главе 3, посвященной результатам собственного исследования, дана подробная характеристика обследованных пациентов, клинических данных с анализом исходов, представлены результаты исследования биомаркеров цитокинового профиля, синдрома системного воспалительного ответа, состояния эндотелиальной дисфункции. В результате проведенного исследования доказано, что превышение порогового значения уровня интерлейкина-8 равного 124,3 пг/мл в первые сутки жизни у глубоко недоношенных детей сопряжено с высоким риском летального исхода. Представлены результаты исследования неинвазивной методики определения особенностей регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла с помощью вейвлет-анализа колебаний кожной температуры. Обращает внимание достаточно высокий методологический уровень статистической обработки полученных данных.

В главе 4 представлены результаты проведенной оценки частоты встречаемости полиморфизма генов адренорецепторов и гена VEGF у детей, их матерей и женщин контрольной группы. Также обнаружено, что внутриутробное влияния полиморфизма гена ADRB2 матери на маточно-плацентарный кровоток может проявляться дисфункцией мочевыделительной системы ребенка в раннем неонатальном периоде.

Глава 5 – «Статистическое моделирование клинико-лабораторных факторов в развитии тяжелого состояния у недоношенных детей в неонатальном периоде» отражает математическое обоснование прогностических моделей тяжести состояния и летального исхода.

Статистическая обработка выполнена на высоком методологическом уровне с использованием статистического моделирования прогностических моделей тяжести состояния для первых и третьих суток. Автором приведено три примера отражающих эффективное использования предложенных прогностических Моделей риска.

В заключительной главе (Глава 6) представлены итоги исследования и обсуждение полученных результатов. Обоснованы основные научные положения. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Текст диссертации соответствует основным положениям, выносимым на защиту и выводам. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне и представляет собой целостное, объемное и актуальное с научной и практической точки зрения научное исследование. В статистической обработке полученных данных были использованы современные статистические методы. Выводы отражают цель и задачи. Недостатков в содержании и оформлении работы не выявлено.

Приведенные примеры достаточно убедительно показывают значимость прогнозирования течения заболевания у недоношенного новорожденного. Однако, возникает вопрос, который не имеет прямого отношения к защищаемому материалу, но вытекает из самой сути диссертации – как изменялась тактика врачей отделения реанимации и интенсивной терапии в зависимости от получаемых результатов прогноза, ведь, естественно, важна не только констатация высокого риска неблагоприятного течения, но и изменения в лечебной тактике.

Заключение

Таким образом, диссертация Кулижникова Григория Викторовича на тему «Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса

биомаркеров», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН, Евгения Григорьевича Фурмана и научного консультанта к.м.н., доцента, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии Андрея Валентиновича Николенко представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований определена прогностическая ценность клинических, лабораторно-инструментальных и генетических биомаркеров в оценке тяжести состояния и летальности у глубоко недоношенных новорожденных детей. Выделены наиболее прогностически значимые биомаркеры цитокинового статуса и синдрома системного воспалительного ответа в оценке риска неблагоприятного исхода. Предложены доступные и простые в использовании уравнения множественной регрессии, позволяющие в 1 и 3 сутки определить риск развития летального исхода в когорте глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде.

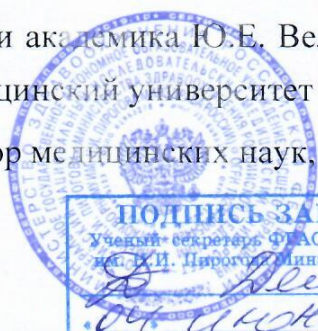
Диссертационная работа по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям, на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кулижников Г.В. достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент,

Руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста и научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Кешишян Е.С.



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
04.10.2024 г.

Контакты: г. Москва, ул. Галдомская, д. 2; 8(495)487-52-05; kadry@pedklin.ru