

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры Госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Елены Николаевны Серебряковой 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 избранной темы диссертационного исследования

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Г.В. Кулижникова посвящена изучению актуальной проблемы снижения летальности у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Современные стратегии акушерского сопровождения беременных и выхаживания новорожденных неуклонно ведет к росту выживаемости недоношенных детей, которые являются особой категорией новорожденных, которые имеют повышенный риск формирования хронической патологии и инвалидности, в связи с чем требуют пристального внимания неонатологов на протяжении всего неонатального периода. В литературе широко представлены работы, изучающие особенности лабораторных показателей в данной категории детей. До сих пор остается неясным, какие лабораторные показатели являются наиболее информативными у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также остается открытым вопрос о прогностической ценности маркеров системного воспалительного ответа и цитокинового профиля в отношении риска развития летального исхода в неонатальном периоде.

Перспективным является изучение аллельных особенностей генов адренорецепторов и VEGF для выявления особенностей течения патологического процесса. Риск развития летального исхода у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении во многом зависит от своевременности оказания помощи, и оптимальных условий выхаживания в неонатальном периоде, зачастую требует дифференциального диагноза с врожденной инфекцией. Использование прогностических шкал позволяет своевременно пересмотреть лечебно-диагностические мероприятия в группе детей высокого риска неблагоприятного исхода. В современной литературе немного научных исследований, посвященных разработке оценочных и прогностических шкал тяжести состояния и риска летального исхода в когорте глубоко недоношенных пациентов, применяемых в раннем неонатальном периоде. Данный факт диктует необходимость изучения и научного обоснования специализированного применения и внедрения технологий, позволяющих своевременно оценивать тяжесть состояния и риск развития летального исхода у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в неонатальном периоде, что позволит улучшить качество выхаживания детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Все вышеизложенное, таким образом, обосновывает исключительную актуальность выполненной Г.В. Кулижниковым диссертационной работы.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на анализе 241 показателя у 41 ребенка. Определена частота встречаемости полиморфизма генов адренорецепторов и гена VEGF, а также влияние аллельных особенностей этих генов на маркеры синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового профиля.

Глубокий анализ 193 научных литературных источников, в том числе иностранных, представленный в обзоре литературы и при обсуждении

полученных результатов, достаточное количество клинических наблюдений, а также адекватные методы статистической обработки, использованные для анализа полученных результатов, позволяют считать выводы и рекомендации, сформулированные в диссертацию, обоснованными и исчерпывающими. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность и новизна исследования, полученных автором результатов не вызывает сомнения. Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями в полном объеме.

Автором использованы современные методы клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, проведена тщательная статистическая обработка и анализ полученных результатов, что позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Автором проведено сплошное продольное сравнительное проспективное исследование по изучению прогностической ценности маркеров синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового профиля у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Диссертантом разработан алгоритм оценки прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде с определением группы риска летального исхода, произведена оценка значимости и частоты встречаемости генетических аллельных особенностей генов аденорецепторов и гена VEGF в когорте детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в неонатальном периоде, находящихся в тяжелом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Для определения эндотелиальной дисфункции впервые был применен метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты проведенных Г.В. Кулижниковым исследований имеют ценность для науки и практики. Предложенные уравнения множественной регрессии математически обоснованы. Использование прогностического алгоритма оценки прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде с определением группы риска летального исхода открывает возможности для улучшения лечебно-диагностических мероприятий в первые сутки жизни ребенка, что в свою очередь позволяет выполнить одну из самых актуальных задач – снижения младенческой смертности в когорте глубоко недоношенных детей. Ценность предложенных уравнений множественной регрессии заключается в доступности исходных данных и легкости проведения оценки. Проведенные автором исследования позволили определить пороговое значение уровня ИЛ-8 в крови в 1 сутки жизни, что ассоциировано с высоким риском летального исхода у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Сформулированные автором выводы и результаты исследования доложены и обсуждены на VI Евро-Азиатском неонатальном форуме (Екатеринбург), на XIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва) и представлены в 3 реферируемых научно-практических журналах входящие в перечень ВАК.

## **Содержание и оформление диссертации**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 193 отечественных и зарубежных источников.

Во введении автор четко формулирует актуальность проблемы, цель и задачи научного исследования. Анализ полученных результатов работы, выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют. Обзор литературы

изложен в соответствии с целью и задачами диссертации. Литературный обзор широко раскрывает имеющуюся актуальную информацию по изучаемой проблеме, обобщает научно-практические данные как зарубежных, так и ведущих отечественных центров выхаживания недоношенных детей, написан хорошим литературным языком.

Во второй главе автором дано описание клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов, статистической обработки результатов, используемых в диссертационной работе, описана методология проводимого исследования, в которое были включены глубоко недоношенные дети. Подробно охарактеризованы критерии включения и исключения.

Главы третья, четвертая, пятая посвящены результатам, полученным автором, в соответствие с поставленными задачами исследования. В третьей главе дана характеристика обследованных пациентов, клинических данных, представлены результаты анализа биомаркеров синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового профиля, а также результаты исследования эндотелиальной дисфункции неинвазивным методом вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с использованием тепловой пробы. Выполненное исследование математически обосновало возможность определения в первые сутки жизни уровень интерлейкина-8 у глубоко недоношенных детей для определения степени риска летального исхода в неонатальном периоде. Работа выполнена на методологически высоком уровне статистической обработки данных. Четвертая глава раскрывает частоту встречаемости полиморфизма генов адренорецепторов и VEGF у детей, их матерей и женщин контрольной группы. Подробно проведен анализ взаимосвязи полиморфизма гена ADRB2 матери и особенностями мочевыделительной системы ребенка в раннем неонатальном периоде. Также представлены результаты изучения взаимосвязи полиморфизмов генов адренорецепторов и VEGF у детей с особенностями уровня маркеров цитокинового профиля и синдрома системного воспалительного ответа у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. В пятой главе проведено статистическое моделирование клинико-лабораторных факторов в развитии тяжелого состояния у недоношенных детей в неонатальном периоде, что позволило математически обосновать эффективность прогностических моделей

тяжести состояния и летального исхода.

В заключении автор анализирует и обобщает полученные результаты. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Ожидаете ли Вы снижения затрат на выхаживание глубоко недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии при внедрении предложенных Вами алгоритмов расчета риска летального исхода?
2. Имеются ли ограничения в применении предлагаемых алгоритмов расчета риска летального исхода у глубоко недоношенных детей?
3. Считаете ли вы целесообразным рутинное изучение генетических полиморфизмов у женщин и глубоко недоношенных детей?

### **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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, методологические решения научной и практической задачи эффективного и доступного метода прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и определения риска

летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемых к диссертациям, на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Кулижников Г.В. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент,  
профессор кафедры Госпитальной  
педиатрии, клинической иммунологии  
и аллергологии ФГБОУ ВО  
«Южно-Уральский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук

Серебрякова Е.Н.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
454092, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д.64.  
Телефон: +7 (351) 232-73-71, e-mail: [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru); [www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru)