

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
д.м.н., профессор,

член-корреспондент РАН
А.А. Костин



« 19 » _____ 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ о 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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность диссертационной темы

Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов способствуют ранней диагностике угрожающих состояний и являются одним из важнейших направлений современной неонатологии. Залогом успеха в выхаживании глубоко недоношенных новорожденных является использование доказавших свою эффективность прогностических моделей, позволяющих своевременно оценить необходимость дальнейшего ведения ребенка как пациента высокого риска летального исхода. Однако такие модели широко не используются, что обусловлено отсутствием адаптированных и доступных прогностических моделей риска развития летального исхода в данной когорте пациентов. В этой связи крайне актуальным является разработка доступной и удобной прогностической

модели, позволяющей своевременно провести дополнительную диагностику инфекционных осложнений и необходимую коррекцию терапии. Другим актуальным направлением является поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих особенности течения тяжелых заболеваний у глубоко недоношенных новорожденных детей, в частности врожденной пневмонии. Именно этим вопросам посвящена диссертационная работа Г.В. Кулижникова, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, что определяет ее актуальность.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Г.В. Кулижникова соответствует шифру научной специальности 14.01.08 – педиатрия (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней).

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые с помощью новой неинвазивной методики вейвлет анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ) с проведением тепловой пробы выполнено исследование состояния эндотелия у глубоко недоношенных новорожденных детей, находящихся в тяжелом состоянии в неонатальном периоде. Впервые изучена и определена клиническая значимость концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови в конце раннего неонатального периода у глубоко недоношенных детей. Впервые с помощью современных молекулярно-генетических методов изучена частота полиморфизма генов адренорецепторов и VEGF в когорте глубоко недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести состояния. Также изучены ассоциации полиморфизма генов адренорецепторов с маркерами эндотелиальной дисфункции и клинико-лабораторными особенностями тяжелых состояний. Разработан диагностический алгоритм

определения риска пролонгации тяжелого состояния к концу неонатального периода и летального исхода в неонатальном периоде у новорожденных детей с экстремально и очень низкой массой тела. Выбор темы представленной диссертации обоснован. Исследований, посвященных изучению прогнозированию тяжести состояния и летальности у глубоко недоношенных детей, недостаточно. До настоящего времени не проводилось изучения частоты встречаемости полиморфизмов генов адренорецепторов и VEGF, а также не проводилось изучение эндотелиальной дисфункции методом ВАКТ в когорте глубоко недоношенных новорожденных, также недостаточно работ, предлагающих диагностические и прогностические алгоритмы для глубоко недоношенных детей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате проведенного исследования было установлено предикторное значение комплекса биомаркеров. Исследование эндотелиальной дисфункции неинвазивным методом ВАКТ подтверждает возможность использования данной методики у глубоко недоношенных детей. Полученные в ходе работы данные о предикторной ценности цитокинового профиля позволили определить пороговое значение интерлейкина (ИЛ) 8 в первые сутки жизни в когорте глубоко недоношенных новорожденных. Выявление ребенка с уровнем ИЛ-8 124,3 пг/мл и более указывает на необходимость дальнейшего ведения такого ребенка, как пациента высокого риска летального исхода. Полученные данные позволили разработать диагностический алгоритм определения риска пролонгации тяжелого состояния к концу неонатального периода и летального исхода в неонатальном периоде. Уравнения множественной регрессии для первых и третьих суток жизни, позволяют проводить скрининговое исследование риска неблагоприятного исхода. Ценность предложенных уравнений множественной регрессии заключается в доступности исходных данных и легкости проведения оценки.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах работы - в выборе направления исследования, постановке цели и определении задач. Автором самостоятельно проведен отбор пациентов для включения в исследование, обследование детей, их матерей и женщин контрольной группы; инструментальное обследование детей на приборе «Микротест»; сбор материала для проведения биохимического и генетического исследования; динамическое наблюдение в контрольных точках исследования; проведение иммуноферментного анализа (VEGF, MCP-1, ИЛ-6, ИЛ-8); сбор и обобщение клинического материала; создание электронной базы данных исследуемых пациентов; статистический анализ и интерпретация полученных результатов; разработка диагностического алгоритма, подготовка публикаций по теме исследования представление результатов работы на конференциях и конгрессах.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации Г.В. Кулижникова могут быть применены в практическом здравоохранении, преимущественно в специализированных лечебных учреждениях. Полученные результаты могут найти практическое применение в учреждениях I, II и III уровней при оказании помощи глубоко недоношенным детям. Полученные данные по прогностической ценности маркеров синдрома системного ответа и цитокинового профиля могут использоваться как в научных, так и в учебных целях. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейшей работе по совершенствованию диагностических и прогностических алгоритмов оценки тяжести состояния в когорте глубоко недоношенных детей. Кроме того, полученные данные могут стать весомой частью в принятии решения дополнительного обследования детей из группы высокого риска летального исхода.

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

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшего изучения проблемы и библиографического списка. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

Обзор литературы, содержащий исчерпывающую актуальную информацию о предмете исследования, изложен на 36 страницах и отражает современные представления о роли клинических показателей, биомаркеров и полиморфизмов генов в предикции тяжести состояний у недоношенных детей в неонатальном периоде.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризованы пациенты, 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 главах, посвященных результатам собственного исследования, последовательно представлены общая характеристика больных, результаты исследования биомаркеров цитокинового профиля, синдрома системного воспалительного ответа, состояния эндотелиальной дисфункции. Проведена оценка полиморфных маркеров генов у женщин и детей. Проведено статистическое моделирование прогностических моделей тяжести состояния для первых и третьих суток, а также представлены 3 примера отражающих эффективность использования предложенных прогностических Моделей

риска. В заключительной главе представлены итоги исследования и обсуждение полученных результатов. Выводы логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы. Работа изложена на 161 странице машинописного текста. Библиографический список включает 193 источника, в том числе 90 отечественных и 103 зарубежных.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное с научной и практической точки зрения научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы в целом отражают цель и задачи. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Недостатков в содержании и оформлении работы не выявлено.

Заключение

Таким образом, диссертация Кулижникова Григория Викторовича «Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по определению прогностической ценности клинических, лабораторно-инструментальных и генетических биомаркеров в оценке тяжести состояния и летальности у глубоко недоношенных новорожденных детей. Диссертационная работа полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Г.В. Кулижников достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук Дмитрием Юрьевичем Овсянниковым, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 9 от «27» апреля 2021 г.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.01.08 – педиатрия)

Д.Ю. Овсянников

Директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук



19.05.2021

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru