

### **Сведения о результатах публичной защиты**

Кулижникова Григория Викторовича на тему: «Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров» по специальности 14.01.08 - педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Решение диссертационного совета Д 208.067.02**

На заседании 01 июля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Кулижникову Г.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Хлынова Ольга Витальевна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор (председатель диссертационного совета) - очное присутствие;
2. Туев Александр Васильевич - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор (заместитель председателя диссертационного совета) - очное присутствие;
3. Карпунина Наталья Сергеевна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент (ученый секретарь) - очное присутствие;
4. Аверьянова Наталья Ивановна - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;
5. Василец Любовь Михайловна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;
6. Владимирский Владимир Евгеньевич - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент - очное присутствие;
7. Коваленко Татьяна Викторовна - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - дистанционное присутствие;
8. Козиолова Наталья Андреевна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;

9. Минаева Наталия Витальевна - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - дистанционное присутствие;
10. Некрутенко Людмила Александровна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор - дистанционное присутствие;
11. Орехова Екатерина Николаевна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент - дистанционное присутствие;
12. Разин Максим Петрович - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;
13. Репецкая Марина Николаевна - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;
14. Софронова Людмила Васильевна - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие;
15. Сыромятникова Людмила Илариевна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., доцент - дистанционное присутствие;
16. Фурман Евгений Григорьевич - (14.01.08 - педиатрия, медицинские науки), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН - очное присутствие;
17. Ховаева Ярослава Борисовна - (14.01.05 - кардиология, медицинские науки), д.м.н., профессор - очное присутствие.

**По диссертации принято следующее заключение:**

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований**

*разработан и научно обоснован* новый методологический подход по оценке состояния и прогноза у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), на примере лечебно-профилактических учреждений I-II-III уровней Пермского края, способствующий снижению младенческой смертности и инвалидности;

*предложена* математическая прогностическая модель риска сохранения тяжелого состояния пациентов к концу раннего неонатального периода и риска

летального исхода к концу позднего неонатального периода, базирующаяся на анализе клинико-лабораторных данных у детей с ЭНМТ и ОНМТ;

*доказана* перспективность и практическая значимость использования ряда предложенных биомаркеров: концентрации ИЛ-8 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в крови; вейвлет-анализа амплитуд колебаний кожной температуры (ВАКТ) в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции для прогнозируемой тяжести состояния и летальности у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ;

*введена* для использования врачом программа определения риска летального исхода глубоко недоношенных новорожденных детей, позволяющая мониторировать состояние ребенка и прогнозировать риск летального исхода к концу позднего неонатального периода и своевременно принимать решение о необходимости коррекции объема медицинской помощи.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что**

*доказано:* тяжелое состояние по шкале NEOMOD у глубоко недоношенных детей к концу раннего неонатального периода в 1 сутки жизни сопряжено с низкой концентрацией гемоглобина, увеличенным темпом диуреза, высоким уровнем лактата, а в 3 сутки жизни – со сниженным количеством эритроцитов, низким гематокритом, высоким уровнем лактата. Концентрация интерлейкина-8 более 124,3 пг/мл в первые сутки жизни характерна для группы недоношенных с высоким риском неблагоприятного исхода в ОРИТ. Данные результаты исследования позволили вывести математически обоснованный прогностический алгоритм определения тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей;

*применительно к проблематике* диссертации результативно использован новый неинвазивный метод ВАКТ в эндотелиальном диапазоне регуляции микроциркуляции на 7 сутки жизни, высокие значения которых характерны для группы недоношенных детей с летальным исходом, также

использован комплекс современных методов исследования (клинических, инструментальных, лабораторных, генетических, статистических), при анализе которых разработан методологический подход к выявлению степени риска летального исхода у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении;

*изложены доказательства* эффективности применения разработанного прогностического алгоритма неблагоприятного исхода, математически обоснованного и подтвержденного тремя примерами использования данной модели риска;

*раскрыта взаимосвязь* полиморфных вариантов генов адренорецепторов и VEGF у глубоко недоношенных детей с клинико-лабораторными показателями, а также полиморфизма гена ADRB2 у матери с состоянием мочевыделительной системы новорожденного в раннем неонатальном периоде;

*изучены* прогностические маркеры риска сохранения тяжелого состояния к 7 суткам жизни у маловесных детей и летального исхода в неонатальном периоде у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, включающие показатели цитокинового статуса и синдрома системного воспалительного ответа;

*проведена модернизация* диагностических алгоритмов, позволяющих своевременно провести коррекцию лечения глубоко недоношенного ребенка.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что**

*разработан и внедрен* диагностический алгоритм прогнозирования тяжести состояния и летальности у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ в работу стационарной службы государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Ордена Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской и госпитальной педиатрии, на кафедре

анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России;

*определены перспективы* практического использования результатов диссертационного исследования в работе врачей анестезиологов-реаниматологов и неонатологов в палатах интенсивной терапии и отделениях реанимации новорожденных детей лечебно-профилактических учреждений разного уровня;

*создан* алгоритм стратификации групп риска тяжелого состояния и летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных пациентов;

*представлены* результаты исследования прогностической ценности показателей цитокинового статуса и синдрома системного воспалительного ответа, доказывающие эффективность применения предложенной модели риска для 1 и 3 суток жизни глубоко недоношенных детей в прогнозировании тяжести состояния к концу раннего неонатального периода и летального исхода в неонатальном периоде.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что**

*результаты* получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях;

*теория* согласуется с опубликованными по теме диссертации данными;

*идея* базируется на анализе результатов изучения 241 показателя у 41 глубоко недоношенного ребенка на 1, 3, 7 и 28 сутки жизни;

*использованы* количественные и качественные показатели, характеризующие тяжесть состояния детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела; общепринятые шкалы тяжести состояния; генетические факторы риска (полиморфизмы адренорецепторов и VEGF), ассоциированные с тяжелыми состояниями у недоношенных детей в неонатальном периоде; новая методика диагностики нарушений функции эндотелия с использованием вейвлет анализа колебаний амплитуд кожной температуры с проведением тепловой пробы; отечественные и зарубежные сведения о разработке прогностических и диагностических алгоритмов

данной когорты пациентов, которые показали, что автор расширил существующие представления о прогностической и диагностической ценности изучаемых маркеров у глубоко недоношенных детей;

*установлены* совпадения собственных данных с данными других исследователей о перспективности использования интерлейкин-8 с целью прогнозирования летального исхода у детей с ЭНМТ и ОНМТ;

*использованы* современные методы сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка проводилась с помощью встроенного пакета анализа программы Excel® 2016 MSO, авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц «Stat2015». Отдельные расчеты проводились в программе MedCalc® 15.8 Portable.

#### **Личный вклад соискателя**

состоит в его участии во всех этапах исследовательского процесса: разработке дизайна исследования, его планировании и организации, отборе пациентов для включения в исследование, анамнестическом и клиничко-лабораторном обследовании детей, их матерей и женщин контрольной группы; инструментальном обследовании детей на приборе «Микротест»; статистическом анализе и интерпретации полученных результатов; подготовке публикаций по теме исследования.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Кулижникова Г.В. «Совершенствование оценки тяжести и прогнозирование исходов у недоношенных детей в неонатальном периоде с использованием комплекса биомаркеров» представляет собой законченную, самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, в которой дано новое решение актуальной научной задачи в педиатрии - разработан эффективный и доступный метод прогнозирования тяжести состояния в раннем неонатальном периоде и определения риска летального исхода у глубоко недоношенных новорожденных детей в неонатальном периоде. По объему исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная

работа соответствует требованиям пункта п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На заседании 01 июля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Кулижникову Г.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 17 человек (12 человек очно присутствующих, 5 человек, присутствующих дистанционно), участвовавших в заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.01.08 - педиатрия, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет.

Председатель

диссертационного совета

Хлынова Ольга Витальевна

Ученый секретарь

диссертационного совета

Карпунина Наталья Сергеевна

02.07.2021.

