


«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

академик РАН, д.м.н., профессор


О.П. Ковтун
«21» ноября 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кима Леонида Владимировича на тему «Клинико-метаболическая характеристика недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненной работы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения России

Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одной из важнейших проблем неонатальной медицины, особенно в последнее 10-летие, что связано с выполнением задач, определенных Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи" (от 27 декабря 2011 г. № 1687н), регламентирующего новые критерии рождения ребенка живым, по выхаживанию и обеспечению высокотехнологичной

помощью новорожденных детей, родившихся ранее физиологического срока. Дети, родившиеся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в силу своих физиологических особенностей, соответствующих определенному гестационному сроку, характеризуются выраженной морфо-функциональной незрелостью, низким адаптационным потенциалом со стороны иммунологической, нейро-гуморальной защиты, и поэтому подвержены более высокому риску развития патологических состояний, чем дети, родившиеся в срок.

Некротизирующий энтероколит занимает лидирующие позиции в структуре смертности у недоношенных детей, приводит к необратимым изменениям толстой и тонкой кишки, в последующем - к инвалидизации на фоне развившегося синдрома короткой кишки, который, в свою очередь, является одной из причин паллиативного статуса и низкого качества жизни пациента. В последние годы накоплены значительный объем данных и опыт в ведении и наблюдении новорожденных с данной патологией. В то же время очевидно, что ключевым вопросом в профилактике возникновения и развития осложнений, в снижении летальности от НЭК является вопрос своевременной – на ранней, доклинической, стадии, - диагностике и прогнозировании развития заболевания. Поэтому все исследования, направленные на изучение клинических прогностических факторов, метаболических биомаркеров раннего развития, с последующим формированием предиктивной модели НЭК, являются высоко актуальными и чрезвычайно востребованными и учеными и клиницистами. Исследование и обнаружение ранних биомаркеров НЭК обладают огромным потенциалом, так как позволят обеспечить не только своевременность диагностики и лечения, но и внесут научно обоснованное понимание патогенетических и патофизиологических процессов при данном заболевании.

С учетом сказанного, диссертационная работа Кима Л.В., посвященная изучению клинико-метаболической характеристики недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом,

является актуальной и имеет несомненное научно-практическое значение для педиатрии. Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 20-315-90040.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании проведенного комплексного клинико-анамнестического исследования недоношенных новорожденных установлены факторы риска развития некротизирующего энтероколита с ранним началом его манифестации – ранее 14 дня жизни. Подробный однофакторный анализ и применение метода логистической регрессии позволили сформулировать вероятностную модель факторов риска, или предикторов раннего развития НЭК у новорожденных с ОНМТ, включающую энтеральную недостаточность, ранний сепсис, тяжелую анемию и наличие открытого артериального протока. Необходимо отметить, что в процессе проспективного исследования данная факторная модель развития раннего НЭК, полученная на этапе ретроспективного исследования, была подтверждена: вновь было показано, что наличие ОАП, сепсиса, тяжелой анемии и симптомов энтеральной недостаточности значимо чаще встречались в группе детей с НЭК.

Научной новизной обладают результаты, демонстрирующие отличительные особенности клинического течения НЭК с ранним (до 14 дня) и поздним (с 14 дней и далее) началом манифестации – для детей с ранним началом НЭК характерным являлось значимо более высокая частота внутрижелудочковых кровоизлияний 3 стадии и выше, гипер- либо гипотермия, апноэ, факт хирургического вмешательства на кишечнике; в случае позднего начала заболевания – нарушение толерантности к энтеральному питанию – вздутие живота, рвота, застойное содержимое в желудке.

Следует отметить выявленные особенности в содержании гемоглобина и тромбоцитов у детей с НЭК, заключающиеся не только в их

прогрессировании в течение недели после рождения, но и значимо более высоком уровне в сравнении с детьми без НЭК, что определило при проведении регрессионного анализа данные показатели как факторы риска в прогнозировании НЭК с ранним началом.

Несомненным аспектом научной новизны являются результаты исследования белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), позволяющие расценивать уровень БСЖК в качестве раннего биомаркера развития НЭК: определены значения БСЖК у детей с отсутствием НЭК, проведена оценка превышения уровня БСЖК у детей с НЭК в зависимости от степени тяжести процесса и динамики его изменения на фоне течения заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными и достоверными, что достигнуто в результате тщательно спланированного дизайна исследования, выполнения адекватного статистического анализа полученных результатов, использовании современных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для достижения цели и выполнения задач автором было запланировано исследование, базирующееся на проведении двух этапов – ретро- и проспективного, для каждого из которых были сформированы группы сравнительного анализа в соответствии с разработанными критериями включения и исключения. Несмотря на относительно небольшое количество включенных в исследование пациентов, с учетом относительной редкости рассматриваемой патологии и характера анализируемой популяции (новорожденные недоношенные дети), выборки исследования отвечают законам репрезентативности (объем выборки ретроспективного этапа – 97 человек, проспективного этапа - 73), что повышает достоверность полученных результатов и подчеркивает правильность выбора автором двух этапов исследования. Использованные методы статистического анализа

наряду с описательной статистикой, содержат методы аналитической статистики – метод линейной регрессии, многомерной логистической регрессии, ROC-анализ для оценки факторов риска, диагностики и прогнозирования НЭК.

Результаты исследования доложены диссертантом на всероссийских научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 3 статьи, цитируемых в международной базе данных Scopus.

В целом, объем выполненных исследований, лабораторно-инструментальное сопровождение, использованные методы статистического анализа позволяют считать научную новизну, выдвигаемые положения, выводы работы, практические рекомендации аргументированными, обоснованными и достоверными.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Значимость для медицинской науки данной исследовательской работы заключается в расширении знаний о клинической и метаболической характеристике детей, страдающих некротизирующим энтероколитом. Автором получены данные по особенностям клинического течения одной из нозологических форм периода новорожденности – НЭК, что, в целом, вносит определенный вклад в знания об особенностях адаптации, физиологических и патологических аспектах состояний отдельной возрастной категории детской популяции – недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Научным значением обладают установленные факторы риска раннего развития НЭК у детей с очень низкой массой тела. Заслуживает внимания тот факт, что автором не выявлена связь между осложненным течением

беременности у матерей и развитием НЭК у их детей. Это еще раз доказывает значение самого статуса недоношенности как главного предиктора развития НЭК, подчеркивая роль морфо-функциональной незрелости, в том числе систем кишечного гомеостаза, характерной для организма, родившегося ранее физиологического срока. Выявленные факторы риска развития раннего НЭК у недоношенных детей уже с первых суток жизни позволяют формировать группы риска недоношенных детей по его развитию.

Важное значение для медицинской науки имеют результаты полученных значений БСЖК у недоношенных детей с НЭК при разной степени его тяжести, закономерности динамики БСЖК в течение патологического процесса, что, в целом, обогащает базу фундаментальных знаний об этиопатогенезе НЭК, лежащих в основе его клинических проявлений.

Прикладное значение исследования заключается в установлении факторов риска развития НЭК, определении значимых для манифестации заболевания значений БСЖК, что направлено на раннюю диагностику, своевременное планирование профилактических мероприятий развития воспаления и некробиотических изменений в структурах кишки у данной возрастной категории пациентов, и терапевтическую тактику с максимальным использованием консервативных подходов в лечении. Определение критического уровня БСЖК при рождении означает возможность использования его в качестве раннего биомаркера развития НЭК. Контроль уровня БСЖК в динамике заболевания должен помочь практическому врачу в мониторинговании состояния пациента и в выборе лекарственной, в частности, антимикробной терапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные результаты исследования могут быть использованы в практике работы врачей-неонатологов отделений реанимации и интенсивной

терапии новорожденных, отделений патологии новорожденных для выделения групп высокого риска по развитию некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела. Результаты по клиническому значению БСЖК позволяют рекомендовать его определение в первые сутки жизни новорожденным детям из группы риска по развитию НЭК.

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в лечебный процесс отделения реанимации и интенсивной терапии ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко».

Личный вклад соискателя

Автор диссертационной работы Ким Л.В. выполнил обзор зарубежной и отечественной научной литературы по теме исследования, самостоятельно провел ретроспективный и проспективный анализ данных первичной медицинской документации; непосредственно участвовал в проведении клинического обследования новорожденных детей и сборе биологического материала. Автором была оформлена заявка на финансовую поддержку в РФФИ, самостоятельно выполнена статистическая обработка данных и проанализированы полученные результаты.

Замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Кима Л.В. замечаний, имеющих принципиальное значение для результатов диссертационного исследования, не возникло. В то же время необходимым является обратить внимание автора на следующее:

1. При обсуждении результатов исследования необходимо придерживаться правил представления анализируемых показателей в соответствии с требованиями статистического анализа, предъявляемых к полученному цифровому материалу в области биомедицинских исследований –

корректного указания мер центральной тенденции, четкого разделения количественных и категориальных номинальных данных в таблицах, приведения всех критериев значимости различий при попарном сравнении изучаемых показателей.

В порядке дискуссии является возможным задать следующие вопросы:

1. Какова частота развития некротизирующего энтероколита отдельно среди детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела, т.к. логистическая регрессионная модель факторов риска построена только для детей с очень низкой массой тела?
2. Какие конкретно результаты исследования Вы будете рекомендовать для врачей – неонатологов, реаниматологов при ведении детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с целью предотвращения угрозы развития НЭК?

В целом, цель, поставленная в работе, достигнута, задачи выполнены. Автореферат отражает основные научные положения и выводы, изложенные в диссертации. Диссертационная работа написана грамотным языком, что подчеркивает профессиональную и научную эрудицию автора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кима Леонида Владимировича на тему «Клинико-метаболическая характеристика недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное научное и прикладное значение для педиатрии — совершенствование подходов в ранней диагностике и контроле течения некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела с целью предотвращения жизнеугрожающих осложнений, снижения летальности.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне,

практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Кима Леонида Владимировича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (ред. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ким Леонид Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв рассмотрен, обсужден и утвержден на заседании кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол кафедрального заседания № 5 от 20 ноября 2023 года.

Заведующий кафедрой
госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор
И.В. Вахлова
И.В.

Вахлова Ирина Вениаминовна

Подпись профессора, д.м.н. Вахловой И.В.

ЗАВЕРЯЮ

Начальник управления кадровой политики и
правового обеспечения

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Н.И. Поляк

«21» ноября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Почтовый адрес: 620028, РФ, обл. Свердловская (66), г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Тел.: (343) 214-86-71; Факс: (343) 371-64-00

E-mail: usma@usma.ru; Веб-сайт: www.usma.ru

С отзывом ознакомлен 08.12.2023 *Ким Л.В.*

Приложение

к письму ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
от 19.10.2023 № 08/2408
«О согласии организации выступить
в качестве ведущей»

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

в аттестационное дело Кима Леонида Владимировича

Диссертация на тему «Клинико-метаболическая характеристика недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя организации	Ковтун Ольга Петровна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, ректор
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание заместителя руководителя организации	Гордиенко Иван Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской и клинической работе
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, должность сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Вахлова Ирина Вениаминовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, декан педиатрического факультета

Адрес ведущей организации

индекс	620028
объект	ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
город	Екатеринбург
улица	Репина
дом	3
телефон	7(343) 214-86-52
e-mail	usma@usma.ru
Web-сайт	www.usma.ru

Ведущая организация подтверждает, что согласно требованию п. 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842:

1. соискатель ученой степени, научный руководитель не работают в ведущей организации;
2. в ведущей организации не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет:

1. Ковтун, О. П. Особенности центральной и церебральной гемодинамики недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела / О. П. Ковтун, О. А. Краева, П. Б. Цывьян // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 668-676.
2. Характеристика метаболической активности микробиоты кишечника у детей раннего возраста / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // Вестник УГМУ. – 2019. – № 3-4. – С. 34-38.
3. Вахлова И. В., Федотова Г. В., Боронина Л. Г. Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника. Российский педиатрический журнал. 2020;1(4):25–35.
4. Наумова, О. А. Аппендицит у новорожденного: самостоятельное заболевание или проявление некротизирующего энтероколита / О. А. Наумова, Н. А. Цап // Осложнения острого аппендицита у детей : Материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием, Киров, 21 апреля 2021 года. – Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С. 17.
5. Физическое развитие и характеристика метаболической активности микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 155-161.
6. Филиппова, О. А. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у новорожденных детей / О. А. Филиппова, И. В. Вахлова, Н. Н. Кузнецов // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 323.
7. Ковтун, О. П. Прогностические возможности клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных на этапе их подготовки к транспортировке / О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, Р. Ф. Мухаметшин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 27-32.
8. Возможности применения клинической шкалы оценки недоношенных новорожденных (КШОНН) на этапе предтранспортивной подготовки новорожденных / О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова, Р. Ф. Мухаметшин, А. А. Курганский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 53-59.
9. Шестак, Е. В. Оценка церебральной оксигенации при развитии транзиторного тахипноэ у новорожденных / Е. В. Шестак, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 1. – С. 27-34.

Ректор
д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
заслуженный врач Российской Федерации



О.П. Ковтун