

**Письменный отзыв официального рецензента  
д.м.н., доцента Киселева Леонид Петровича  
на диссертационную работу Куракбаева Едил Бекбаевича на тему  
«Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом»,  
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 — «Медицина»**

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u></p>	<p>Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития науки, утверждённому Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан, – «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Исследование также согласуется с «Комплексным планом по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан», предусматривающим развитие ранней диагностики, совершенствование специализированной медицинской помощи и внедрение современных научно обоснованных подходов в онкологии.</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо</u> раскрыта/не раскрыта.	Исследование обладает высокой научной значимостью и направлено на решение актуальной задачи современной детской онкологии и интенсивной терапии — оптимизацию подходов к выявлению ранних признаков ухудшения состояния детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В работе проведён комплексный анализ клинико-лабораторных показателей развития осложнения. На основе изучения

			<p>модифицирована педиатрическая шкала раннего предупреждения (PEWS - Pediatric Early Warning Score) для детей с ОЛЛ. Рецензируемая диссертационная работа вносит существенный вклад в медицинскую науку, поскольку направлена на совершенствование подходов к ранней идентификации критических состояний у детей с ОЛЛ на основе объективных клинико-лабораторных критериев. Важность и приоритетность исследования раскрыты доказательно и определяются его научной новизной, клинической ориентированностью и значительным потенциалом практического применения.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>высокий</u>;</li> <li>2) средний;</li> <li>3) низкий;</li> <li>4) самостоятельности нет.</li> </ol>	<p>Уровень самостоятельности – высокий. Диссертационная работа демонстрирует способность автора самостоятельно формулировать научные задачи, определять методологию исследования, проводить анализ клинического материала, статистическую обработку данных и интерпретацию полученных результатов для клинического применения. Основные положения, выводы и практические рекомендации отражают личный вклад автора.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>обоснована</u>;</li> <li>2) частично обоснована;</li> <li>3) не обоснована.</li> </ol>	<p>Актуальность диссертационного исследования полностью обоснована. ОЛЛ является наиболее распространённым онкологическим заболеванием детского возраста, составляя около 25% всех злокачественных новообразований. Несмотря на повышение показателей 5-летней выживаемости до 80–90% в развитых странах, развитие критических состояний и органной дисфункции продолжает оставаться одной из основных причин тяжёлых осложнений, необходимости перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В диссертационной работе убедительно показана необходимость раннего выявления предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ, а также обоснована потребность в специализированном инструменте мониторинга данной категории пациентов. Полученные результаты имеют важное значение для совершенствования ранней диагностики жизнеугрожающих осложнений, что непосредственно влияет на повышение эффективности медицинской помощи, поскольку смертность от токсических осложнений все еще представляет серьезную проблему в</p>

			<p>курации острого лимфобластного лейкоза у детей. Высокая актуальность исследования убедительно отражена в литературном обзоре.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:  <u>1) отражает;</u>  2) частично отражает;  3) не отражает.</p>	<p>Содержание диссертационной работы в полной мере соответствует заявленной теме исследования. Во введении обоснована научная и практическая значимость проблемы ранней диагностики и прогностической оценки факторов риска у детей с острым лимфобластным лейкозом, чётко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы носит системный характер и охватывает основные аспекты клинического течения и подходов к терапии, а также анализирует преимущества и ограничения существующих шкал и алгоритмов ведения данной категории пациентов. Материалы и методы исследования подобраны с учетом поставленных целей и задач, позволяют широко отразить результаты собственных исследований. На основе полученных результатов модифицирована педиатрическая шкала раннего предупреждения с последующим ее применением и отражением ее эффективности. Таким образом, структура научной работы логически выстроена, а все разделы взаимосвязаны и направлены на решение поставленных задач.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:  <u>1) соответствуют;</u>  2) частично соответствуют;  3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи рецензируемой работы полностью соответствуют заявленной теме диссертации, логически вытекают из её актуальности и направлены на решение проблемы ранней идентификации критических состояний у детей с ОЛЛ. Задачи исследования последовательно охватывают все этапы достижения поставленной цели: от выявления прогностически значимых клинико-лабораторных признаков ухудшения состояния и оценки существующего инструментария раннего предупреждения до модификации и проспективной клинической апробации шкалы M-PEWS.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:  <u>1) полностью взаимосвязаны;</u></p>	<p>Диссертационная работа характеризуется чёткой логикой построения и последовательностью изложения. Теоретическая часть обосновывает актуальность проблемы ранней диагностики критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом, методологический раздел соответствует цели исследования, а полученные результаты</p>

		<p>2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p><u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>последовательно отражены в выводах и практических рекомендациях, свидетельствуя о научной целостности работы.</p> <p>Автором предложены обоснованные и научно выверенные подходы, сопоставленные с существующими решениями в данной области и подвергнутые критическому анализу. Модифицированная шкала M-PEWS аргументирована клинико-статистическими данными и сравнительно оценена со стандартной шкалой PEWS, продемонстрировав более высокую прогностическую эффективность, что подтверждает научную обоснованность предложенных решений.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p> <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p><u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Представленные в диссертационной работе результаты обладают высокой степенью научной новизны и отражают самостоятельный вклад автора в развитие практического здравоохранения, направленный на повышение эффективности диагностики и лечения в детской онкогематологии. Научные результаты исследования обладают научной новизной в части адаптации и модификации шкалы PEWS для детей с ОЛЛ, определения дополнительных клинико-лабораторных предикторов ухудшения состояния и разработки алгоритма стратификации риска. Полученные результаты расширяют существующие представления о возможностях систем раннего предупреждения в детской онкогематологии.</p> <p>Выводы диссертации являются новыми, поскольку основаны на результатах оригинального исследования автора, в котором впервые для детей с ОЛЛ установлено наличие «клинического окна» для раннего выявления ухудшения состояния, определены клинико-лабораторные предикторы развития органной дисфункции и доказана ограниченная чувствительность стандартной шкалы PEWS у пациентов с умеренными значениями (3–4 балла), несмотря на высокий риск неблагоприятных исходов по результатам исследования. Таким образом доказательно выявлены уязвимые места стандартной</p>

			<p>шкалы PEWS и предложены научно-обоснованные способы решения данной проблемы. На основе полученных данных разработана и клинически обоснована модифицированная шкала M-PEWS и алгоритм мониторинга, продемонстрировавшие повышение эффективности ранней диагностики, снижение частоты осложнений, потребности в интенсивной терапии и неблагоприятного исхода. Полученные выводы базируются на собственных результатах исследования. Необходимо отметить, что наличие собственных отличных друг от друга модифицированных шкал PEWS расценивается как необходимость в ведущих мировых клиниках, осуществляющих терапию пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложенные в диссертации решения являются полностью новыми и научно обоснованными. Работа представляет собой значимый вклад в развитие детской онкологии и интенсивной терапии, поскольку впервые для детей с ОЛЛ модифицирована педиатрическая шкала раннего предупреждения и проведена комплексная оценка её диагностической эффективности. В работе предложены новые организационно-клинические и технологические подходы к раннему выявлению клинического ухудшения состояния у детей с ОЛЛ, включая алгоритм динамического наблюдения и систему стратификации риска на основе шкалы M-PEWS. Внедрение предложенных решений способствует совершенствованию специализированной медицинской помощи посредством повышения эффективности мониторинга пациентов, своевременному выявлению и купированию жизнеугрожающих состояний.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Выводы диссертации базируются на достаточном объёме клинического материала, результатах ретроспективного и проспективного этапов исследования и подтверждены современными методами статистического анализа. Использование многофакторного анализа и ROC-анализа позволило обеспечить доказательность полученных результатов посредством достижения статистической</p>

			<p>значимости сравниваемых параметров, а также их клиническую обоснованность и практическую значимость.</p>
7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p><u>1) доказано;</u></p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p><u>2) нет;</u></p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да;</u></p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p><u>3) широкий;</u></p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p>	<p><b>По первому</b> положению, констатирующему полисиндромный характер клинического ухудшения и развитие органной дисфункции у детей с острым лимфобластным лейкозом, следует отметить, что оно является доказанным и подтверждено результатами ретроспективного клинико-лабораторного анализа и статистически значимыми взаимосвязями факторов риска осложнений. Положение не является тривиальным и обладает научной новизной, поскольку уточняет ранние признаки неблагоприятного течения у данной категории пациентов. Уровень практического применения – широкий, так как результаты могут использоваться для совершенствования ранней диагностики критических состояний при различных нозологиях в детской онкологии и интенсивной терапии. Положение отражено в опубликованных работах автора.</p> <p><b>По второму</b> положению, касающемуся ограниченной прогностической эффективности стандартной шкалы PEWS у детей с ОЛЛ, следует отметить, что оно является доказанным, поскольку подтверждено результатами анализа пациентов с умеренными значениями шкалы (3–4 балла), у которых уже выявлялись признаки органной дисфункции, выраженные лабораторные отклонения и высокая потребность в интенсивной терапии. Положение не является тривиальным, поскольку демонстрирует несоответствие между оценкой состояния пациента по стандартной шкале PEWS и фактической тяжестью клинических проявлений у детей с ОЛЛ. Новизна положения заключается в выявлении ограничений применения стандартной шкалы PEWS у данной категории пациентов и научном обосновании необходимости её адаптации с учётом особенностей клинического течения заболевания. Уровень применения положения следует оценить как широкий, поскольку полученные результаты могут быть использованы при совершенствовании систем раннего предупреждения в детской онкогематологии и интенсивной терапии.</p>

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

2) нет;

3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.

**По третьему положению**, касающемуся повышения прогностической значимости шкалы PEWS за счёт включения специфических для ОЛЛ клиничко-лабораторных показателей, следует отметить, что оно является доказанным, поскольку подтверждено результатами сравнительного анализа стандартной и модифицированной шкал, продемонстрировавшими улучшение диагностической эффективности и выявляемости пациентов группы высокого риска.

Положение не является тривиальным, поскольку обосновывает необходимость адаптации универсального инструмента раннего предупреждения к особенностям течения ОЛЛ. Его новизна определяется включением в структуру шкалы дополнительных клиничко-лабораторных показателей, имеющих прогностическое значение для данной категории пациентов, и созданием специализированного инструмента ранней диагностики критических состояний.

Уровень применения положения следует оценить как широкий, поскольку модифицированная шкала может быть внедрена в практику детских онкогематологических центров, многопрофильных стационаров и отделений реанимации и интенсивной терапии где есть пациенты с ОЛЛ. Доказательная база положения представлена в научных публикациях автора.

**По четвёртому положению**, касающемуся эффективности модифицированной шкалы M-PEWS в ранней идентификации критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом, следует отметить, что оно является доказанным со статистической значимостью, поскольку подтверждено результатами проспективного сравнительного исследования. Установлено, что применение шкалы M-PEWS ассоциировано со снижением частоты органной дисфункции (39,4% против 63,4%;  $p=0,01$ ), уменьшением потребности в искусственной вентиляции лёгких (16,7% против 31,7%;  $p=0,03$ ), а также тенденцией к снижению летальности (9,1% против 19,5%). Положение не является тривиальным, поскольку демонстрирует возможность повышения эффективности раннего выявления клинического ухудшения состояния за счёт применения

			<p>специализированного инструмента мониторинга, разработанного с учётом особенностей течения ОЛЛ у детей. Новизна положения заключается в клиническом обосновании и проспективной апробации модифицированной шкалы M-PEWS. Уровень применения положения следует оценить как широкий, поскольку шкала может использоваться в детских онкогематологических отделениях, специализированных онкологических центрах, многопрофильных стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии. Положение получило отражение в опубликованных научных работах автора.</p>
8.	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:  <u>1) да;</u>  2) нет.</p>	<p>Выбор методологического подхода в диссертационной работе отличается высокой степенью научной обоснованности и внутренней согласованности как в целом, так и в контексте решения поставленных задач. Методология исследования подробно представлена и аргументирована в соответствующем разделе диссертации, что свидетельствует о корректности и полноте научного инструментария. В работе использованы современные научные подходы, включающие как ретроспективный, так и проспективный анализ, логистический регрессионный анализ, а также аналитические и статистические методы обработки данных. Применённая методология позволила всесторонне изучить комплекс факторов риска и на основании полученных данных разработать эффективные и практико-ориентированные диагностические, терапевтические и прогностические решения.</p>
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:  <u>1) да;</u>  2) нет.</p>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов статистического анализа и актуальных инструментов обработки данных. Анализ проводился с применением специализированного программного обеспечения SPSS. Статистическая обработка данных, включая методы многофакторного анализа, логистической регрессии, ROC-анализа, а также современных методов обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий, обеспечила достоверность полученных результатов.</p>

		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):  <u>1) да;</u>  2) нет.</p>	<p>Выводы и основные положения, представленные в диссертации, являются логичным результатом проведённого исследования. Все выявленные закономерности и взаимосвязи подтверждены статистически значимыми данными. Сравнительный анализ данных, полученных в исследуемых группах пациентов, проведён с соблюдением требований доказательной медицины, что подтверждает достоверность и обоснованность представленных на защиту результатов.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично</u> подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Основные положения диссертации подтверждены ссылками на актуальные отечественные и зарубежные научные источники, посвящённые вопросам раннего выявления ухудшения состояния, применению шкал раннего предупреждения и особенностям течения ОЛЛ у детей.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не</u> достаточны для литературного обзора.</p>	<p>В диссертации приведено 179 библиографических источников, включающих современные отечественные и международные исследования, посвящённые вопросам детской онкологии, интенсивной терапии и применению педиатрической шкалы раннего предупреждения (PEWS) ухудшения состояния. Литературный обзор отражает современное состояние изучаемой проблемы, ключевые научные подходы и актуальные направления исследований.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:  <u>1)да;</u>  2) нет.</p>	<p>Работа расширяет научные представления о клиническом ухудшении у детей с ОЛЛ, выявляя полисиндромный характер течения и роль органной дисфункции как универсального предиктора. Теоретическая ценность заключается в получении новых данных о патогенетических взаимосвязях, а также в разработке концепции модифицированной шкалы M-PEWS к специфике данной нозологии.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение, поскольку разработанная модифицированная шкала M-PEWS и алгоритм клинического мониторинга могут быть внедрены в практику детских онкогематологических стационаров для раннего выявления ухудшения</p>

		<p>1) да; 2) нет.</p>	<p>состояния. Практическая значимость подтверждается снижением частоты осложнений, потребности в искусственной вентиляции лёгких и летальности.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Практические рекомендации обладают новизной, так как основаны на результатах собственного исследования автора и включают внедрение модифицированной шкалы M-PEWS и алгоритма раннего выявления критических состояний, направленных на оптимизацию клинического мониторинга и улучшение исходов лечения детей с ОЛЛ.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертация написана в научном стиле, материал изложен последовательно и логично, используется корректная медицинская и научная терминология. Текст отличается хорошей структурированностью и достаточным уровнем академического изложения.</p>
11.	Замечания к диссертации	<p>В процессе рецензии все вопросы были детализированы и уточнены, существенных замечаний не выявлено. Выявленные замечания не являются принципиальными и не снижают научной ценности работы. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методологическом уровне, полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям, на соискание степени доктора PhD. Необходимо констатировать, что наличие собственных отличных друг от друга модифицированных шкал PEWS расценивается как необходимость в ведущих мировых клиниках, осуществляющих терапию пациентов детского возраста с онкогематологическими заболеваниями. Считаю важным дальнейшее масштабирование принципов и результатов проведенного исследования на другие виды онкопатологии у пациентов детского возраста.</p>	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты)	<p>Данный критерий не требует отдельной оценки, поскольку диссертация представлена к защите не в форме серии статей. Вместе с тем научные публикации докторанта, выполненные по теме диссертационного исследования, характеризуется высоким уровнем качества и в полной мере отражают ключевые результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, включая журналы, индексируемые международных наукометрических базах Web of Science и Scopus, а также издания, рекомендованные</p>	

комментируют научный профильным комитетом в сфере науки и высшего образования Республики Казахстан, что подтверждает уровень каждой статьи научную состоятельность и апробацию полученных результатов. докторанта по теме исследования)

13. Решение официального рецензента
- Диссертационная работа Куракбаева Едил Бекбаевича на тему: «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» является завершённым научным исследованием, обладающим научной новизной, теоретической и практической значимостью. Работа выполнена в полном соответствии с профилем образовательной программы 8D10141 – «Медицина». Основные положения и выводы диссертации подтверждены ретроспективным и проспективным клиническим анализом, статистической обработкой данных, публикациями в рецензируемых научных журналах и внедрением результатов в практику. Диссертация соответствует требованиям «Правил присуждения степеней» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. На основании проведенного анализа и оценки, ходатайствую перед Комитетом для присуждения докторанту Куракбаеву Едил Бекбаевичу степени доктора философии PhD по образовательной программе 8D10141 – «Медицина».

#### Официальный рецензент:

Доктор медицинских наук, доцент,  
онколог высшей категории,  
заведующий лабораторией клинических исследований  
научного отдела  
ГУ «Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии, гематологии и иммунологии»,  
Республика Беларусь (Минск)

Подпись доктора медицинских наук, доцента,  
онколога высшей категории,  
заведующего лабораторией клинических исследований  
научного отдела  
ГУ «Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии, гематологии и иммунологии»,  
Республика Беларусь (Минск) Киселева Л.П., заверяю



Киселев Леонид Петрович

