

**Письменный отзыв официального рецензента
д.м.н., профессора Миербекова Ергали Маматовича
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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Диссертационное исследование выполнено в русле стратегических приоритетов развития медицинской науки Республики Казахстан и соответствует направлению «Науки о жизни и здоровье», утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан, и задачам «Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан», направленного на снижение смертности от онкологических заболеваний, развитие ранней диагностики и внедрение инновационных методов лечения. Таким образом тема диссертации соответствует направлениям развития науки и государственным программам.
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /не раскрыта.	Представленная работа обладает высокой степенью научной значимости и направлена на решение одной из приоритетных задач современной детской онкогематологии и интенсивной терапии. В рамках работы осуществлён всесторонний анализ состояний, способствующих развитию клинического ухудшения в периоде лечения в специализированном стационаре. На основе выявленных соискателем изменений клиничко-

			<p>лабораторных показателей модифицирована используемая педиатрическая шкала раннего предупреждения (PEWS - Pediatric Early Warning Score) для оценки критериев утяжеления состояния и своевременного подключения необходимого алгоритма лечения. Проведенный соискателем сравнительный анализ показал эффективность модифицированной шкалы. Таким образом, исследовательская работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности: <u>1) высокий;</u> 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.</p>	<p>Принцип самостоятельности соблюден в полной мере. Все этапы диссертационного исследования, включая формирование дизайна исследования, сбор и анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, статистическую обработку результатов, а также интерпретацию полученных данных, выполнены автором самостоятельно. Основные положения и результаты исследования отражают личный вклад автора в решение поставленных научных задач. Полученные результаты исследования реализованы в практической деятельности специализированных онкологических подразделений НЦПДХ. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций, внедрении результатов в практику и оформлении научной документации, что подтверждает его ведущую роль в выполнении исследования.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: <u>1) обоснована;</u> 2) частично обоснована; 3) не обоснована.</p>	<p>Диссертационное исследование посвящено решению одной из приоритетных задач современной детской онкологии и интенсивной терапии — совершенствованию методов диагностики и прогностической стратификации у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Актуальность проведенного исследования полностью обоснована высокой распространённостью ОЛЛ в детской онкологии, возможным риском развития жизнеугрожающих осложнений на любом этапе лечения и необходимостью совершенствования методов раннего выявления неудовлетворительной динамики болезни. Работа соответствует международным инициативам по снижению смертности детей с онкологическими заболеваниями и направлена на повышение эффективности медицинской помощи. Используемые соискателем в предложенном модифицированном варианте шкалы PEWS изменения показателей, имеют сложный полисиндромный характер. Соискателем</p>

		проведена сравнительная оценка двух шкал, выявлено преимущество диагностической информативности модифицированного варианта.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: <u>1) отражает;</u> 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации логически выстроено, методологически обосновано, ее разделы взаимно дополняют друг друга. В разделе введение чётко сформулированы цель, задачи и структура исследования, что обеспечивает его логическую целостность и направленность. Это обеспечивает полноту раскрытия темы и свидетельствует о системном подходе соискателя к решению поставленных задач. Обзор литературы посвящен ключевым аспектам клинических проявлений и терапевтических подходов раннего выявления предвестников развития критического состояния у детей с ОЛЛ. В разделе материалы и методы раскрыты инструменты и способы решения поставленных задач для достижения цели.
	4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: <u>1) соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель исследования сформулирована корректно, имеет достаточное научное обоснование. Цель исследования — выявление прогностически значимых признаков раннего ухудшения состояния у детей с ОЛЛ и модификация шкалы PEWS — напрямую связаны с темой диссертации. Поставленные задачи четко сформулированы и способствуют достижению цели и обеспечивают целостность и внутреннее единство работы.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Структура диссертационной работы характеризуется логической последовательностью и методологической целостностью, обеспечивает внутреннюю согласованность всех её разделов. Каждая глава сопряжена с другими и формирует единое, научно обоснованное целое. Научные результаты, полученные в процессе выполнения работы, непосредственно вытекают из поставленных задач, а сформулированные выводы базируются на достоверных данных, что свидетельствует о завершенности и целостности проведённого исследования.
	4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Соискателем предложено новое решение для повышения эффективности лечения детей с ОЛЛ. Разработанная модификация PEWS с включением дополнительных клинико-лабораторных признаков утяжеления состояния детей с ОЛЛ аргументированы результатами ретроспективного анализа и подтверждены проспективной клинической апробацией. Используемая в настоящее время PEWS показала её ограниченные

		<p>1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>возможности. Предложенная M-PEWS продемонстрировала более высокую прогностическую ценность в процессе лечения детей с ОЛЛ в отделении онкогематологии.</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>Результаты, представленные в диссертационной работе, обладают научной новизной и свидетельствуют о существенном вкладе автора в развитие практического здравоохранения. Проведенное исследование направлено на оптимизацию диагностических и прогностических подходов, что имеет существенное значение для повышения эффективности лечения детей с ОЛЛ. В ходе работы впервые проведен комплексный ретроспективный анализ клинико-лабораторных признаков детей с ОЛЛ, поступивших в ОРИТ НЦПДХ, который выявил полисиндромный характер клинического ухудшения состояния и ключевую роль органной дисфункции как предиктора неблагоприятного исхода. M-PEWS с включением клинико-лабораторных маркеров, представляет новое научное решение.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации 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>Выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются научно обоснованными и логически вытекают из поставленной цели и сформулированных задач исследования, полностью соответствуют с полученными результатами. Они обладают внутренней логической согласованностью, отражая как теоретическую значимость проведенного научного анализа, так и его прикладную ценность для клинической практики. Научная новизна и достоверность выводов подтверждаются использованием современных методологических подходов, репрезентативной выборкой и корректным применением современных статистических методов обработки данных.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p>	<p>Диссертационная работа представляет собой заверченный научный труд, вносящий весомый вклад в развитие детской онкогематологии. В ней изложены научно обоснованные положения, обладающие высокой степенью новизны. Модифицированная шкала и алгоритм ранней стратификации риска представляют собой новые научные решения, обоснованные результатами ретроспективно-проспективного</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>исследования, анализа и клинической апробации. Их внедрение повышает эффективность клинической оценки, оптимизирует тактику и прогнозирование критических осложнений у детей с ОЛЛ.</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>Основные выводы диссертации являются обоснованными, так как базируются на комплексном анализе клинико-лабораторных данных детей с ОЛЛ. Используемая в настоящее время PEWS подтверждает свою значимость как рабочий инструмент, однако исследование выявило её ограниченные возможности в клинических ситуациях у детей с ОЛЛ. Соискателем предложена модификация шкалы PEWS, которая дополнено клинико-лабораторными признаками (Т-тела, отечный, диспепсический, геморрагический и болевой синдромы, уровень лейкоцитов, СРБ, мочевины и креатинин крови). Результаты сравнения двух шкал свидетельствуют о лучшей информативности и прогностической значимости M-PEWS.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>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>2) <u>нет</u>;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p>	<p>Положение 1 - Клиническое ухудшение у детей с ОЛЛ может проявляться полисиндромно и сопровождаться развитием органной дисфункции. В ретроспективном анализе клинико-лабораторных данных пациентов, переведенных из онкогематологического отделения в ОРИТ, выявлены ранние признаки развития ухудшения состояния.</p> <p>7.1. Положение подтверждено результатами ретроспективного и проспективного исследований, статистического анализа и клинической апробацией шкалой M-PEWS.</p> <p>7.2. Положение не является тривиальным, так как основано на выявлении новых прогностических критериев ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом.</p> <p>7.3. Предложенная шкала является новым. Новизна заключается в выявлении с помощью M-PEWS ранних признаков критических состояний у детей с ОЛЛ.</p> <p>7.4. Имеет средний уровень для применения — результаты исследования могут быть применены в детских онкогематологических отделениях и стационарах.</p> <p>7.5. Основные положения диссертации отражены в научных публикациях автора и подтверждены представленными результатами исследования.</p>

	<p>1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) <u>средний</u>; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>Положение 2 - Малосиндромная структура стандартной шкалы PEWS ограничивает её прогностическую эффективность у детей с ОЛЛ, клиническое ухудшение у которых характеризуется полисиндромностью.</p> <p>7.1. Да, подтверждено сравнительным анализом PEWS и клиническими данными.</p> <p>7.2. Положение не является тривиальным, так как PEWS признан рабочим инструментом, но впервые показаны его ограничения у детей с ОЛЛ.</p> <p>7.3. Новизна положения заключается в обосновании ограниченной прогностической эффективности стандартной шкалы PEWS при полисиндромных ухудшениях состояния у детей с ОЛЛ.</p> <p>7.4. Средний — применимо к детям с ОЛЛ, но имеет значение для адаптации PEWS в других разделах клинической медицины.</p> <p>7.5. Положение отражено в научных публикациях автора и подтверждено результатами проведённого исследования.</p> <p>Положение 3 - Модификация PEWS для ОЛЛ клинико-лабораторных показателей повышает её прогностическую значимость и обеспечивает адаптацию шкалы к особенностям клинического течения у детей с ОЛЛ.</p> <p>7.1. Положение доказано результатами ретроспективного и проспективного исследований, продемонстрировавших повышение прогностической эффективности модифицированной шкалы M-PEWS при включении дополнительных клинико-лабораторных показателей.</p> <p>7.2. Нет, так как впервые предложенная модификация педиатрической шкалы раннего предупреждения клинико-лабораторными признаками, характерными для детей с ОЛЛ.</p> <p>7.3. Да, новизна заключается в разработке модифицированной шкалы на основе шкалы PEWS.</p> <p>7.4. Средний, потому что результаты могут быть применены в практике детских онкогематологических стационарах и в отделениях.</p> <p>7.5. Да, отражено в публикациях и подтверждено результатами.</p> <p>Положение 4 - Модифицированная шкала PEWS обеспечивает раннюю идентификацию утяжеления состояния и улучшает исходы за счёт своевременной эскалации.</p> <p>7.1. Да доказано и подтверждено результатами проспективной клинической апробации шкалы M-PEWS.</p>
--	--	--

			<p>7.2. Положение не является тривиальным, поскольку демонстрирует клинические преимущества модифицированной шкалы мониторинга по сравнению со стандартными подходами.</p> <p>7.3. Да является новым, новизна заключается в модификации и внедрении M-PEWS для детей с ОЛЛ как нового инструмента.</p> <p>7.4. Уровень применения средний, результаты могут быть использованы в детских онкогематологических центрах и подразделениях.</p> <p>7.5. Да, результаты апробации опубликованы и подтверждены клиническими данными.</p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: <u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Методология диссертационного исследования отличается высокой степенью научной обоснованности, внутренней логической согласованностью и соответствует характеру и структуре поставленных исследовательских задач. Подробное изложение методологии в разделе «Материалы и методы» подтверждает корректность выбора исследовательского дизайна и полноту применяемых методов. В работе использованы современные подходы к проведению клинических исследований, включая ретроспективный и проспективный анализы, логистическую регрессионную модель, а также комплекс аналитических и статистических методов обработки данных. Применённая методология отвечает требованиям доказательной медицины и усиливает как научную значимость, так и клиническую применимость результатов исследования.</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, представленные в диссертационной работе, получены с применением современных методов статистического анализа (программное обеспечение SPSS Statistics v.27.0) и актуальных цифровых инструментов обработки данных, что обеспечивает их достоверность и воспроизводимость. Применялись ретроспективный и проспективный этапы исследования, анализ клинико-лабораторных данных, статистическая обработка с использованием логистической регрессии и ROC-анализа, а также систематизация и визуализация результатов. Такой комплексный подход обеспечил высокую достоверность и позволил выявить значимые взаимосвязи между клиническими синдромами и лабораторными показателями.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и</p>	<p>Выводы и основные положения, сформулированные в диссертационной работе, являются логическим завершением исследования и основаны на</p>

		<p>закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>полученных статистически значимых результатах. Установленные закономерности и взаимосвязи между исследуемыми показателями прошли всестороннюю аналитическую обработку. Сравнительная оценка клинических групп выполнен с применением современных статистических методов оценки достоверности результатов. Это обеспечивает высокий уровень научной обоснованности и клинической применимости сформулированных выводов.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Ключевые положения, представленные в диссертационном исследовании, опираются на актуальные и достоверные научные источники, что свидетельствует о высокой степени проработанности теоретической базы работы. Разделы содержат систематизированный и критический анализ современных научных публикаций, отражающих текущее состояние исследований в области детской онкологии. Это обеспечивает актуальность, научную обоснованность рассматриваемой проблематики, подчёркивая значимость выбора темы и направления диссертационного исследования.</p>
		<p>8.5 Исползованные источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>В диссертационной работе представлен комплексный и критически осмысленный анализ современной научной литературы, включающий 179 библиографических источников, охватывающих широкий спектр исследований. Проведенный обзор освещает ключевые аспекты педиатрической шкалы раннего предупреждения (PEWS) у детей с онкологическими заболеваниями. Литературный анализ отличается высокой степенью аналитичности, полноты и научной обоснованности и подчеркивают актуальность изучаемой проблемы.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, расширяют научные представления о клиническом ухудшении у детей с ОЛЛ, обнаружили его полисиндромный характер и органную дисфункцию как универсальный предиктор неблагоприятного исхода. Теоретическая значимость работы заключается в уточнении патогенетических взаимосвязей и разработке концепции модифицированной шкалы PEWS, адаптированной к ОЛЛ. Таким образом, представленное исследование закладывает фундамент для дальнейшего совершенствования подходов к ведению детей с ОЛЛ.</p>

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Результаты диссертационной работы обладают практической направленностью и высокой клинической значимостью, поскольку предложенная модифицированная шкала, может обеспечить возможность своевременного определения показаний к началу эскалации терапии в раннем периоде до появления критического состояния, способствуя улучшению оказания медицинской помощи и снижения риска развития частоты осложненного течения.</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>Предложенные автором решения являются новыми. Впервые модифицирована шкала PEWS, дополненная клинико-лабораторными признаками, выявленных ретроспективным анализом у детей с ОЛЛ, а также разработан алгоритм действия медицинского персонала. Они направлены на оптимизацию и совершенствование подходов к интенсивной терапии, с учётом особенностей данной группы. Внедрение предложенных рекомендаций способствует повышению эффективности клинического ведения, ранней диагностики и своевременному началу интенсивной терапии, что имеет существенное значение для улучшения исходов.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертация выполнена в академическом стиле, отличается ясностью и последовательностью изложения. Оформление соответствует установленным требованиям, обеспечено единообразие таблиц, рисунков и ссылок на литературу. Работа демонстрирует высокий уровень научного и редакционно-оформительского качества.</p>
11.	Замечания к диссертации	<p>Замечания отсутствуют. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методологическом уровне, полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям, на соискание ученой степени PhD.</p>	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	<p>Публикации, подготовленные в рамках диссертационного исследования, отличаются высоким научным уровнем. Данные материалы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, в том числе в международных научных журналах, индексируемых в базе данных Scopus Q1-Q2, свидетельствует их соответствие современным требованиям к научным исследованиям, что подтверждает актуальность, научную новизну и международную релевантность представленных результатов.</p>	

Решение официального рецензента	Диссертационная работа на тему «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» представляет собой завершённое научное исследование, обладающее новизной, теоретической и практической значимостью. Основные положения и выводы подтверждены научным и клиническим анализом, статистической обработкой данных, публикациями в рецензируемых журналах и внедрением результатов в практику. Диссертация соответствует требованиям «Правил присуждения степеней», Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. В связи с вышеизложенным, ходатайствую перед Комитетом о присуждении Куракбаеву Едил Бекбаевичу ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 – «Медицина».
---------------------------------	--

Официальный рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор,
 заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии кафедры хирургии
 НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета»

Миербеков Ергали Маматович

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
 заведующего курсом анестезиологии и реаниматологии кафедры хирургии
 НУО «Казахстанско-Российского медицинского университета»,
 Миербекова Е.М., заверяю

