

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ваземиллер Оксаны Александровны «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мониторинг состояния здоровья детей, родившихся после 32, и особенно после 34 недель внутриутробного развития, выявляет типичную ошибку атрибуции: в сравнении с детьми меньшего гестационного возраста у «поздних недоношенных» абсолютный риск смерти и заболеваемости существенно ниже, и это внушает ложный оптимизм врачам неонатологам и педиатрам. Тем не менее, угрожающие состояния и риск летального исхода в данной группе детей в 3 раза выше, а частота патологических состояний – в 7 раз выше, чем у доношенных.

Клиническое значение проблемы подчеркивает ассоциация гипоксического повреждения сердца с нейро-когнитивными нарушениями в постнатальном периоде, задержкой психического развития, отклонениями формирования сердца. Тем не менее, диагностика данного состояния представляет значительную сложность ввиду того, что симптомы поражения сердца у новорожденных маскируются респираторными нарушениями. Следовательно, оценка адаптации сердца с позиций эндотелиальной дисфункции у недоношенных детей является актуальной проблемой научного исследования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В работе впервые представлены комплексные данные о течении раннего неонатального периода у недоношенных детей с гипоксией миокарда на фоне респираторных нарушений, включающие удлинение интервала QTc, нарушение сократимости левого желудочка, увеличение потребности в инвазивных

методах кислородотерапии;

впервые показана связь между формированием метаболического ацидоза и повреждением миокарда (уровнем тропонина I), а также клиническая неоднородность группы пациентов с транзиторной ишемией миокарда в зависимости от наличия или отсутствия деструктивных изменений в нем;

впервые получено доказательство патогенетической роли гипоксии в развитии транзиторной ишемии миокарда у недоношенных детей благодаря достоверному преобладанию RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей целевой группы;

впервые сформулировано предположение о том, что повреждение миокарда у недоношенных детей, имеющее прямую связь с концентрацией NO и обратную с – sRAGE, может рассматриваться как результат нарушения кардиопротективного влияния данных молекул.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Практическое значение исследования состоит в разработке алгоритма наблюдения недоношенных новорождённых детей со сроком гестации 310/7-366/7 недель в раннем неонатальном периоде и за его пределами. Автором определен комплекс объективных показателей, их диагностическое значение, ассоциированное с ишемическим повреждением миокарда у недоношенных новорождённых со сроком гестации 310/7-366/7 недель.

Полученные результаты внедрены в практическую работу отделений неонатального профиля КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (г. Красноярск), а также используются в учебном процессе на кафедре педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты диссертационного исследования Ваземиллер Оксаны Александровны могут быть использованы неонатологами, педиатрами, детскими кардиологами, оказывающими помощь недоношенным новорождённым детям, в плане целесообразности подходов к диагностике и наблюдению за детьми за пределами неонатального периода. Внедрение практических рекомендаций необходимо осуществить в неонатальных отделениях. Полученные Ваземиллер Оксаной Александровной новые данные могут быть включены в учебный процесс организаций высшего и дополнительного профессионального медицинского образования по специальностям «педиатрия», «неонатология», «детская кардиология».

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, ИХ ДОСТОВЕРНОСТЬ

Автором диссертации грамотно сформулированы цели и задачи исследования, адекватно собран клинический материал, выводы и положения диссертации соответствуют задачам проведенной работы. Диссертация выстроена логично, с четкими методическими подходами. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации базируются на результатах детально проведенных исследований. Степень обоснованности, а также достоверность каждого положения, выводов и практических рекомендаций обеспечиваются адекватной выборкой исследуемых (82 недоношенных новорождённых ребенка с гестационным возрастом 310/7-366/7 недель) и соответствующих цели работы статистических методов обработки данных. Цель и задачи исследования грамотно и чётко сформулированы. Дизайн исследования хорошо спланирован, отвечает цели и задачам исследования. Детальная клиническая характеристика недоношенных новорождённых, лабораторные, инструментальные и морфологические исследования, а также статистическая обработка полученных данных с помощью непараметрических методов в совокупности позволили составить

адекватное представление об изучаемых процессах и обеспечили достоверность полученных результатов.

Расчёты проведены с применением пакета программ StatSoft Statistica V10 (StatSoft Inc, Dell, США), с учётом особенностей выборки (U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, χ^2 -квадрат Пирсона), что свидетельствует о высокой степени достоверности представленных результатов.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, в полной мере отражают описанные собственные результаты исследования. Полученные научные выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, отражают результаты работы, подчёркивая её новизну и практическую значимость. Практические рекомендации представлены алгоритмом наблюдения за новорождёнными с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде, и за его пределами.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 66/2015 от 15.12.2015). Основные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практику КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (г. Красноярск). По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации докторских и кандидатских диссертаций и 5 печатных работ в сборниках тезисов по материалам конференций.

СОДЕРЖАНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация построена традиционно, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список

литературы. Работа изложена на 129 страницах. Список источников цитируемой литературы состоит из 210 работ, из них 92 отечественных и 118 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 14 таблицами.

Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Автореферат правильно и полно передает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011.

Во введении автор убедительно аргументировала актуальность работы. Отражена степень разработанности темы исследования. В соответствии с четко поставленной целью сформулированы задачи исследования. Изложена практическая значимость и приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен всесторонний и полный анализ изучаемой проблемы. Приведены результаты исследований последних лет, посвященных клинической характеристике транзиторной ишемии миокарда, функциональным особенностям сердца у недоношенных детей, диагностического значения маркера деструкции миокарда – тропонина I, роли молекул оксида азота, sRAGE, а также тканевого RAGE.

Во второй главе дана полная характеристика проводимых лабораторных, инструментальных и морфологического методов исследования с описанием способов статистической обработки данных. Используемые в работе методы современны, адекватны поставленным целям и задачам. Объем проведенных исследований достаточен для выводов, к которым приходит автор.

В двух главах собственных результатов исследования изложен анализ материнских факторов риска, и результаты морфологического исследования плацент с оценкой признаков хронической фетоплацентарной недостаточности и расчётом количества RAGE-иммунопозитивных клеток. Представлена подробная характеристика течения раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых с гестационным возрастом от 310/7 до 366/7 недель и с дыхательной недостаточностью, документированной в первые два часа жизни. Ориентирами этого процесса стали динамика кислотно-основного состояния крови, артериального давления, функциональных параметров сердца в 1-е и на 7-е сутки жизни. Сопоставление данного спектра показателей с уровнями тропонина I, концентрациями молекул NO и sRAGE позволили

сформулировать патогенетическую схему нарушения адаптации к гипоксии у детей с транзиторной ишемией миокарда: дефицит влияния NO и sRAGE способствуют развитию повреждения мембран кардиомиоцитов.

При обсуждении полученных результатов исследования автор корректно сопоставила собственные результаты с данными современной литературы. Научная новизна и практическая значимость основных положений исследования обоснованы.

Полученные в ходе диссертационной работы результаты обобщены в выводах и практических рекомендациях. Выводы логически следуют из полученных результатов, чётко сформулированы, убедительно аргументированы.

В плане дискуссии хотелось бы задать следующий вопрос: «Учитывая то, что период наблюдения, отраженный в диссертационной работе, был ограничен 7 сутками жизни, а в клинической практике он, как правило, более длительный, ответьте, пожалуйста, какие клинические проявления ишемии миокарда отмечались за пределами раннего неонатального периода».

Замечаний по оформлению диссертационного исследования нет.

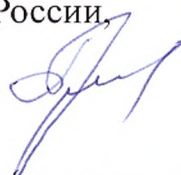
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Ваземиллер Оксаны Александровны на тему «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по ведению недоношенных новорождённых с перинатальной гипоксией и практическое значение для развития неонатологии, педиатрии и детской кардиологии. По актуальности решаемых задач, научной новизне, объёму исследований и значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 42 с изменениями, утверждёнными в Постановлении Правительства РФ № 101 от 26 января 2023 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а её

автор Ваземиллер Оксана Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).



Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 Прахов Андрей Валерьевич

Дата «23» марта 2023 г.



Подпись руки заверяю	
Главный специалист управления кадрами	 О.Г. Кузнецова
	<u>23.03.2023</u> дата

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, Российская Федерация, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Электронный адрес/e-mail: rector@pimunn.ru. Официальный web-сайт: <https://pimunn.ru>. Тел.: +7 831-439-09-43.