

## **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**

Достижения современной неонатологии, внедрение современных унифицированных подходов по оказанию экстренной и неотложной помощи новорождённым с различными тяжелыми заболеваниями позволили существенно снизить смертность новорожденных, но не привели к окончательному решению проблемы. Транзиторная ишемия миокарда представляет существенный резерв для улучшения ключевых показателей эффективности перинатальной службы. Недавние достижения науки изменили и вектор научных исследований от описания клинической динамики и катамнеза до выявления более ранних, доклинических симптомов и определения патогенетических механизмов транзиторной ишемии миокарда. Современное понимание влияния гипоксии на рост и развитие ребенка определяет важность поиска ранних (доклинических) маркеров поражения миокарда и определение молекулярных механизмов их развития. И если внимание исследователей привлекает изучение состояния миокарда у недоношенных детей, исследование механизмов преходящей ишемии миокарда у новорождённых, родившихся в сроке гестации 31-36 недель, является более обоснованным. Настоящая работа посвящена решению данных задач, что делает ее актуальной и практико-ориентированной.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

В диссертационной работе О.А. Ваземиллер впервые проведена дифференциация новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия

повреждения кардиомиоцитов, которая стала отправной точкой в определении комплекса диагностических параметров транзиторной ишемии миокарда.

Автор впервые использовал комплекс метаболических симптомов дыхательной недостаточности и функциональных параметров сердца (электрических и показателей сократимости) для анализа течения раннего неонатального периода в узкой группе детей, преимущественно соответствующих критериям «поздней недоношенности». Это позволило предложить схему наблюдения детей с ТИМ в раннем неонатальном периоде и после 7 суток жизни.

1. Транзиторная ишемия миокарда у новорождённых, родившихся в сроке гестации 31<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> недель, формируется при повышении количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте, на фоне метаболического ацидоза, ассоциируется с более высокой частотой кислородотерапии с помощью аппаратной искусственной вентиляции легких и назальной вентиляции лёгких с положительным давлением в дыхательных путях, и у части детей сопровождается повреждением мембран кардиомиоцитов.

2. У недоношенных новорождённых с транзиторной ишемией миокарда в 1-е сутки жизни отмечается дезадаптация системы кровообращения в виде нарушения реполяризации миокарда и сократимости; к концу раннего неонатального периода у недоношенных новорождённых с ТИМ происходит улучшение функциональных показателей сердца, у пятой части детей сохраняется электрическая нестабильность миокарда в виде удлинённого интервала QTc.

3. Основой формирования транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых является дисфункция эндотелия, которую подтверждают прямая зависимость уровня тропонина I с концентрацией NO и обратная – с концентрацией sRAGE на 7-е сутки жизни. Учитывая известное ангио- и кардиопротективное влияние данных молекул,

полученная взаимосвязь позволяет предположить дефицит данного адаптивного действия при гипоксическом повреждении миокарда у детей.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ**

Практическая значимость исследования Ваземиллер Оксаны Александровны заключается в разработке алгоритма наблюдения за недоношенными новорождёнными детьми со сроком гестации 31<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> недель в раннем неонатальном периоде и за его пределами. Определён комплекс объективных показателей и их диагностическая значимость у недоношенных новорождённых детей. Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделение анестезиологии и реанимации неонатальная, отделение патологии новорождённых и недоношенных детей II этап КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (г. Красноярск). Также результаты исследования используются в учебном процессе кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Результаты и выводы, полученные в диссертационной работе Ваземиллер Оксаны Александровны могут быть использованы педиатрами, неонатологами, детскими кардиологами. Полученные результаты внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Метод оценки эхокардиографических показателей с помощью калькулятора ZscoreCalculator V12 (авторская разработка д.м.н., профессора Шарыкина



А.С.) и определение уровня тропонина I внедрены в работу акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделение анестезиологии и неонатальной реанимации, отделение патологии новорождённых и недоношенных детей II этап КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

### **СТЕПЕНЬ ОБОНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, ИХ ДОСТОВЕРНОСТЬ**

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Ваземиллер Оксаны Александровны основаны на достаточном для решения поставленных задач объеме клинического материала: 82 новорожденных со сроком гестации 31<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> недель перенесших перинатальную гипоксию (1 исследуемую группу составили 53 недоношенных новорождённых с ЭКГ-критериями ТИМ, 2 группу (контроль) – 29 недоношенных новорождённых с нормальной ЭКГ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (№66/2015 от 15.12.2015).

Для оценки полученных данных использовался пакет программ StatSoft Statistica V10 (StatSoft Inc, Dell, США), с учётом особенностей выборки применялись непараметрические статистические показатели (U-критерий Манна-Уитни, T-критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена,  $\chi$ -квадрат Пирсона).

Достоверность результатов диссертационной работы Ваземиллер Оксаны Александровны базируется на четко разработанной методологии исследования, комплексном подходе от простых к более сложным методам, логичности и структурности. При этом значительный методологический уровень, использование достаточного материала и наиболее ценных методик, а также объективный и тщательный статистический анализ полученных результатов не вызывают сомнений в их достоверности. 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 имеет традиционную структуру: состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, главы собственных данных, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературных источников. Работа имеет объем 129 страниц компьютерного текста, включая 14 таблиц и 14 рисунков. Введение отражает актуальность рассматриваемой темы исследования. Цель сформулирована корректно. Задачи логичные, вытекают из поставленной цели, раскрывают содержание диссертационной работы. Научная новизна работы, ее теоретическое и практическое значения обоснованы и не вызывают сомнений. В работе заявлены три основных положения, выносимые на защиту, которые соответствуют результатам исследования.

Первая глава «Обзор литературы» состоит из трёх частей по сведениям по всем разделам проведенного исследования с критической оценкой автора. Автор представил анализ литературы по современным аспектам этиопатогенеза, проблемам диагностики транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей, характеристику инструментальных и лабораторных методов исследования. В главе «Материалы и методы исследования» представлены характеристика и объем фактического материала, самостоятельно собранного автором для исследования. Помимо этого, в данной главе содержательно раскрыты методы, которые использованы в работе, а именно анамнестический метод, общеклинические, лабораторные (кислотно-основное состояние крови, уровень тропонина I, концентраций оксида азота и sRAGE), инструментальные (электрокардиография, эхокардиография), патоморфологическая оценка



фетоплацентарной недостаточности), и метод определения процента RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей.

Основная часть диссертации содержит комплексный динамический анализ течения раннего неонатального периода у детей с перенесенной асфиксией по результатам общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Важным методологическим подходом является выделение в качестве контрольной группы новорожденных с аналогичными сроками гестации и сравнимой степенью выраженности асфиксии. Это позволило исключить влияние фактора недоношенности. Важным результатом работы стала выявленная неоднородность внутри группы новорожденных детей с транзиторной ишемией миокарда благодаря детекции деструктивных изменений. Полученные ассоциации уровня тропонина I с тяжестью метаболических изменений, депрессией сократимости сердца и удлинением интервала QTc не только подтвердили вклад гипоксии в повреждение сердца, но и показали диагностическое значение показателей кислородного статуса, электрокардиографии и эхокардиографии в определении ТИМ у недоношенных новорождённых детей.

Значительный интерес представляет часть исследования, посвященная изучению показателей эндотелиальной дисфункции. Представленные данные подтвердили зависимость поражения сердца от тяжести гипоксии и позволили вполне обоснованно предположить, что дефицит защитного действия sRAGE и молекул NO является важным звеном развития транзиторной ишемии миокарда. Убедительным свидетельством данного предположения является существенное преобладание количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плаценте.

Четвертая глава обобщает полученные результаты, приводит сравнительный анализ с литературными данными, и завершается патогенетической схемой и разработанным алгоритмом наблюдения недоношенных новорожденных, который позволяет своевременно выявить

ишемию миокарда. Все это в конечном итоге свидетельствует о разносторонности выполненной работы и ее высокой значимости для науки и клинической практики.

1. Выводы отвечают поставленным задачам и служат доказательством положений, выносимых на защиту. Практические рекомендации конкретны и позволяют использовать их в практической деятельности врачей. Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по автореферату нет. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Глава 5 диссертации «Заключение» начитается с выводов и заканчивается практическими рекомендациями, хотя традиционно заключение обобщает полученные данные и этой цели удовлетворяет глава 4. А вывод 1 скорее отражает не клинические, а патофизиологические особенности (механизмы формирования) ТИМ у недоношенных, родившихся на сроке 31-36 недель.

При анализе диссертации возникли следующие вопросы:

1. Можно ли считать электрическую нестабильность миокарда в виде удлинённого интервала QTc у недоношенных новорожденных исключительно следствием перенесенной гипоксии?
2. Почему Вы используете показатель QTc > 440мс, а не 460мс и даже 480мс (как рекомендуется в недавних работах Макарова Л.М. и соавторов) для оценки его удлинения у новорожденных?
3. Каковы были причины недоношенности у детей исследуемых групп, могли ли они оказать влияние на развитие ТИМ и почему они не указаны в критериях включения?
4. Учитывали ли Вы вклад персистирования фетальных коммуникаций в развитие дилатационного ремоделирования миокарда у недоношенных новорожденных и были ли в Вашем исследовании дети с гемодинамически значимым ОАП?



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

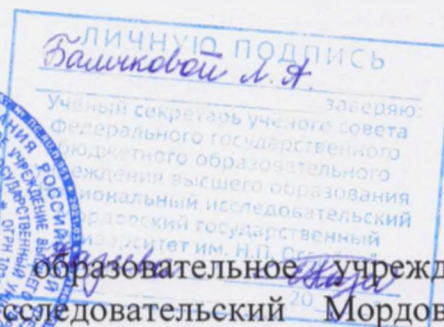
Диссертационная работа Ваземиллер Оксаны Александровны «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научной работой, посвященной разработке алгоритма диагностики и ведения недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда, на основе изучения ее патофизиологических механизмов. По актуальности проблемы, объему и результатам выполненных исследований, новизне полученных данных и их научно-практической ценности диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положений о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г., с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ № 101 от 26 января 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

### Официальный оппонент

Директор медицинского института ФГБОУ ВО  
«Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет им. Н.П. Огарёва»  
заведующий кафедрой педиатрии, д.м.н.,  
профессор, член-корр. РАН

Балыкова Лариса Александровна

Дата «05 04 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. Электронный адрес/e-mail: [mrsu@mrsu.ru](mailto:mrsu@mrsu.ru). Официальный web-сайт: <https://mrsu.ru>. Тел.: +7 8342-24-37-32.