

«УТВЕРЖДАЮ»

**Директор
ФГБУ «НМИЦ АГП им.**

**В.И. Кулакова» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор**



Г.Т. Сухих

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Ваземиллер Оксаны Александровны «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорожденных детей», представленную в диссертационный совет 21.2.013.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Одной из ключевых проблем неонатологии является выхаживание недоношенных новорожденных. Большинство исследований в данной области посвящено совершенствованию диагностических и терапевтических подходов к ведению детей с малым гестационным возрастом. Настоящая работа также находится в потоке этого направления.

Преждевременное рождение совпадает с ключевым периодом роста и созревания сердца, оказывая как немедленное, так и отсроченное влияние на функции системы кровообращения. У недоношенных детей гемодинамический переход с включением малого круга кровообращения

происходит без достаточной дифференцировки и подготовки кардиомиоцитов, которые завершаются на поздних сроках гестации. Это создает трудности в адаптации незрелого миокарда в постнатальном периоде, нарушает пролиферацию и архитектуру желудочков, что в дальнейшем ассоциируется с ранним стартом артериальной гипертензии и повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Серьёзным фактором, определяющим успешность постнатальной адаптации ребенка, является перинатальная гипоксия. Ранняя диагностика гипоксического поражения сердца призвана обеспечить дифференцированную тактику ведения пациентов в зависимости от степени выраженности функциональных нарушений.

Обоснованность научных предложений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и практических рекомендаций работы определяется всесторонним анализом научно-исследовательских работ по данной проблеме, выполненных ранее; достаточным количеством клинических наблюдений (проведено динамическое обследование 82-х недоношенных новорождённых детей); аргументированной подборкой критериев включения, соответствующей цели работы (гестационный возраст от 31^{0/7} до 36^{6/7} недель устранил влияние глубокой незрелости системы кровообращения и снизил вероятность участия инфекционных причин в развитии дыхательных нарушений и кислородной зависимости в течение первых двух часов жизни); а также методологией исследования с применением доказанных объективных методов – от прикладных до фундаментальных, изучающих дисфункцию эндотелия.

Проведенный автором анализ результатов исследования с использованием современных статистических программ подтвердил достоверность представленных результатов и позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными.

По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ, которые в полной мере представляют материалы выполненной диссертации, в том числе 4 работы – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертации достаточно освещены на научно-практических конференциях.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы № 121040600216-5 «Научные модели и современные технологии в педиатрии» и поддержана грантом РНФ «Молекулярные механизмы повреждения и восстановления митохондрий клеток нейрональной и эндотелиальной природы при хронической нейродегенерации».

Исследование получило поддержку «Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям)», программа УМНИК (2015 г.).

Новизна исследования и полученных результатов

Среди работ, посвященных проблеме транзиторной ишемии миокарда, исследование Ваземиллер О.А. отличается инновационным подходом к оценке степени повреждения миокарда у детей: проведенный впервые сравнительный комплексный анализ клинико-функциональных показателей и параметров эндотелиальной дисфункции у пациентов с перинатальной гипоксией (в зависимости от наличия или отсутствия ЭКГ-признаков поражения сердца) позволил сформулировать тезис о патогенетической роли дефицита оксида азота и растворимых рецепторов к конечным продуктам гликирования белков в развитии транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорожденных. Данные изменения ассоциировались с деструктивным повреждением миокарда (значительным приростом концентрации тропонина I) и более тяжелыми проявлениями гипоксии у детей, включая выраженность метаболического ацидоза.

Благодаря полученным данным автор впервые установила клиническую неоднородность группы недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда, без повреждения и с повреждением миокарда в 58% случаев.

Весьма интересен тот факт, что в плацентах матерей наблюдаемых с наиболее тяжелой перинатальной гипоксией и повреждением миокарда обнаружено максимальное число RAGE-иммунопозитивных клеток. Это убедительно подтверждает участие перинатальной гипоксии в развитии транзиторной ишемии миокарда у обследуемых детей.

Автор впервые установил взаимосвязь нарушений систолодиастолической функции левого желудочка и электрической нестабильности миокарда с гипоксическим повреждением кардиомиоцитов, описал отличия внутри группы недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда, и проанализировал клиническую динамику пациентов с различной степенью выраженности повреждения сердца, выделив значительную часть детей (20%) с риском развития жизнеугрожающих аритмий за пределами раннего неонатального периода.

Научно-практическая ценность полученных результатов

Полученные автором результаты позволили разработать алгоритм наблюдения недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде и за его пределами.

Определён комплекс объективных показателей, ассоциированных с ишемическим поражением миокарда, и установлено их диагностическое значение у новорождённых со сроком гестации 31^{0/7}-36^{6/7} недель: количество RAGE- иммунопозитивных клеток >10% в плацентах рассматривается как предиктор развития ТИМ, параметры газового состава крови (рН<7,31 и ВЕ<-2,5) при рождении, кислородотерапия с помощью НСРАР или АИВЛ.

Получено подтверждение того, что данные изменения являются объективным показанием для проведения ЭКГ, ЭхоКГ и определения уровня тропонина I.

Установлено, что у недоношенных новорождённых с ТИМ отмечается снижение сократимости левого желудочка в первые сутки и электрическая нестабильность миокарда в виде нарушения реполяризации и удлинения QTc, что определяет необходимость их наблюдения до нормализации электрокардиографических и структурно-функциональных характеристик сердца с учётом индивидуальной нормы (z-score).

Практическое значение работы подчеркивает тот факт, что основные результаты внедрены в практику акушерского физиологического отделения с совместным пребыванием матери и ребёнка, отделений анестезиологии и реанимации неонатальной, патологии новорождённых и недоношенных детей II этап КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», а также в учебный процесс кафедры педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор приняла участие в составлении плана и дизайна исследования, провела анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автором лично выполнен набор пациентов с оценкой критериев включения и исключения, проводилось динамическое наблюдение каждого включённого в исследование новорождённого, сформированы исследуемые группы, оценены клиничко-anamnestические данные, осуществлён анализ лабораторных и инструментальных исследований (оценивал эхокардиографические показатели с помощью калькулятора ZscoreCalculator V.12), патоморфологического исследования. Автор самостоятельно проводил иммуноферментный анализ для определения концентрации молекул NO и sRAGE, а также окрашивание и микроскопию срезов плацент матерей для расчёта количества RAGE-иммунопозитивных клеток. Результаты проведённой научно-исследовательской работы проанализированы и обработаны автором лично; проведён статистический анализ полученных

данных с учётом особенностей выборки, представлены результаты исследования с обсуждением, сформулированы выводы и практические рекомендации. В процессе проведения исследования на основании полученных данных опубликованы печатные работы, оформлена диссертация и автореферат.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Достоверность научных положений и практических рекомендаций

Степень достоверности научных положений и выводов определяется достаточным объемом и разумными ограничениями подбора клинического материала. Автор доказал правильность выбора методов исследования и анализируемых показателей – они полностью обеспечили решение научных задач исследования. Математический анализ результатов проведён с помощью современных методов статистической обработки информации – пакета прикладных программ StatSoft Statistica V10 (StatSoft Inc, Dell, США); учитывая численность групп и особенности распределения, выборка описана с помощью непараметрических показателей (U-критерий Манна-Уитни, Т-критерий Уилкоксона, коэффициент корреляции Спирмена, χ^2 -квадрат Пирсона). Следует отметить, что количественные параметры, которые применялись для построения выводов и рекомендаций, получены с помощью прогрессивных и доступных диагностических методов, на сертифицированном медицинском оборудовании.

Таким образом, в работе использован комплекс современных методов исследования, позволяющий получить информативные и достоверные результаты. Достаточное число наблюдений в совокупности с применением современных исследовательских методов и тщательной статистической обработки полученных данных позволяет считать сформулированные выводы и практические рекомендации вполне обоснованными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Ваземиллер Оксаны Александровны «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда», сформулированные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в стационарах неонатального и педиатрического профиля, а также детскими кардиологами амбулаторно-поликлинической сети, в процессе преподавания в медицинских ВУЗах, научными коллективами для продолжения и развития соответствующих исследований.

Полученные автором результаты исследования прошли апробацию и включены в учебную программу кафедры института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Красноярск (КГБУЗ КККЦОМД).

Содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 14 рисунками. Список источников, цитируемой литературы состоит из 210 работ, из них 92 отечественных и 118 зарубежных.

Введение диссертационной работы содержит обоснование актуальности и новизны работы, сформулирована цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена анализом литературы, который отражает современное представление о состоянии изучаемой проблемы. В ней систематизированы диагностические подходы и клиническая картина поражения сердца у новорожденных с разным возрастом гестации, определены препятствия к выявлению симптомов поражения сердца у детей, получающих кислородотерапию, показаны катамнестические данные наблюдения детей с перенесенной транзиторной ишемией миокарда, определяющей сложности развития когнитивных функций.

Во второй главе представлен объект исследования, изложен дизайн исследования, детализирована характеристика изучаемых групп и методики исследования, включая статистическую обработку.

Третья глава посвящена результатам комплексного обследования недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда в раннем неонатальном периоде.

В ней размещены данные о динамическом наблюдении 82 недоношенных новорождённых детей с гестационным возрастом $31^{0/7}$ - $36^{6/7}$ недель с дыхательной недостаточностью, развившейся в первые часы жизни, среди которых 53 недоношенных ребенка по данным электрокардиографии имели характерные электрокардиографические признаки транзиторной ишемии миокарда. Также в третьей главе представлены результаты наблюдения детей в течение раннего неонатального периода: оценка кислотно-основного состояния крови в первый час жизни, динамика структурно-функциональных характеристик сердца с анализом параметров с помощью ZscoreCalculator V.12, уровня тропонина I, концентраций молекул NO и sRAGE в 1-е и на 7-е сутки жизни, а также оценка патоморфологических заключений плацент и количества RAGE-иммунопозитивных клеток в плацентах матерей недоношенных новорождённых детей.

Глава обсуждение результатов исследования содержит сравнительный анализ полученных автором совокупных данных с актуальной информацией, в современных литературных источниках, обобщение материалов

диссертационной работы в виде патогенетической схемы влияния гипоксии на функциональное состояние эндотелия и кардиомиоцитов, а также схемы наблюдения недоношенных детей с транзиторной ишемией миокарда.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний и вопросов по существу выполнения работы нет.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, не может быть связана динамика к конечным продуктам гликирования белков связана с респираторными нарушениями у детей?

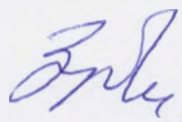
Заключение

Таким образом диссертация Ваземиллер Оксаны Александровны на тему: «Клинико-функциональный статус и молекулярные механизмы повреждения при транзиторной ишемии миокарда у недоношенных новорождённых детей», выполненная под руководством д.м.н., профессора Емельянчик Елены Юрьевны и научного консультанта д.м.н., профессора Салминой Аллы Борисовны, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научно-практической задачи по оптимизации диагностики и наблюдения недоношенных новорождённых детей с транзиторной ишемией миокарда, что имеет важное значение для педиатрии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, а также по объёму материала и методическому уровню диссертационная работа Ваземиллер Оксаны Александровна полностью соответствует требованиям

п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г., 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).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России от 17 марта 2023 г., протокол № 9.

Директор института неонатологии
и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Зубков Виктор Васильевич

Подпись д.м.н. профессора Зубкова В.В. заверяю:
Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент




Павлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России). 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7(495) 531 44 44, эл. почта: nfo@oparina4.ru