

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора 2-ой кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Шейбак Лидии Николаевны на диссертационную работу Козарезовой Анны Михайловны «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика», представленную в совет по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационное исследование Козарезовой Анны Михайловны «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика» представлено к защите по специальности 14.01.08 - педиатрия. Соискатель провела комплексную оценку факторов риска, предрасполагающих к развитию анемии у недоношенных детей; динамическую оценку эритронов, феррокинетики у них и сравнительный анализ с аналогичными показателями у доношенных младенцев; изучила прогностический потенциал клинико-гематологических параметров при ранней анемии недоношенных, что дало возможность разработать метод оценки вероятности развития анемии у них, а полученные результаты явились основой клинического протокола по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указами Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. №166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний) и от 7 мая 2020 г. №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг.» (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Диссертационная работа выполнена в рамках задания 02.10 «Разработать и внедрить клинические протоколы диагностики и лечения анемии недоношенных у детей» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» ГНТП

«Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг»; № госрегистрации 20212891, сроки выполнения 2021–2023 гг.

Диссертационное исследование «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика» по содержанию, цели, задачам, объекту, предмету, положениям, выносимым на защиту, методам исследования, полученным основным научным результатам соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия (пунктов 1, 2, 3 области исследования паспорта специальности 14.01.08 – педиатрия, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23.04.2018 № 116) и отрасли - медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Недоношенность представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Статистика свидетельствует о наличии высокой смертности среди этой группы детей, что предполагает необходимость проведения поиска новых лабораторных и, патогенетически обоснованных, критериев своевременной профилактики и лечения заболеваний у них.

После рождения улучшение оксигенации и естественная адаптация к внеутробному существованию у всех детей приводят к переводу синтеза F-гемоглобина на гемоглобин взрослого A₂, что сопровождается снижением показателей красной крови. При этом у недоношенных детей в основе процесса лежит не только повышенный физиологический гемолиз эритроцитов, содержащих F-гемоглобин, но и функциональная незрелость костномозгового кроветворения, при продолжающемся экстремедуллярном.

На современном этапе время «затухания» экстремедуллярных очагов кроветворения и увеличение нагрузки на незрелый костный мозг недоношенного ребенка не детализировано и обозначено в приблизительных сроках. При этом недоношенные дети с разным сроком гестации представляют собой неоднородную группу, и тяжесть патологии нередко зависит от зрелости недоношенного ребенка. Следовательно, анализ лабораторных критериев, скорость развития патологического процесса и сроки перехода ранней анемии недоношенных в позднюю форму позволят своевременно начать ее профилактику и лечение.

Современные данные и новые методы оценки феррокинетики и эритроцитарных показателей у недоношенных новорожденных требуют системного анализа, в том числе с учетом их зрелости при рождении. Следует отметить, что частота возникновения и выраженность анемии у новорожденных существенно зависят от таких факторов, как гестационный возраст, инфицированность, скорость прибавки массы тела в период после рождения,

особенностей течения беременности и родов, а также наличие экстрагенитальной патологии у матерей.

Актуальность изучения анемии у недоношенных детей для современной неонатологии и педиатрии целесообразна и не вызывает сомнений. Поставленные автором задачи исследования, позволившие выявить такие антенатальные факторы, как гипотиреоз и преэклампсия у матерей во время беременности, а также постнатальные факторы, ассоциированные с более высокой скоростью снижения гемоглобина у недоношенных детей, определили возможность разработать метод оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных. Проведенный сравнительный анализ показателей красной крови, феррокинетики, эритропоэтина и лактоферрина у доношенных и недоношенных детей в катамнезе позволил выявить наиболее оптимальные периоды для назначения медикаментозной коррекции анемии недоношенным детям.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Положения, выносимые на защиту, и полученные результаты исследования имеют высокую степень научной новизны, так как автором впервые:

- проведена комплексная оценка эритроцитарных показателей крови, феррокинетики, эритропоэтина, лактоферрина в динамике первого года жизни недоношенных детей и сравнительный анализ аналогичных параметров в группе здоровых доношенных детей;

- разработан показатель суточного процентного изменения концентрации гемоглобина, отражающий скорость его снижения (daily percent change, DPC) и определены антенатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с высокой скоростью снижения гемоглобина у недоношенных новорожденных;

- выделены факторы, имеющие зависимость от срока гестации новорожденного: степень тяжести анемии на момент ее манифестации, снижение абсолютного количества эритроцитов, увеличение показателей среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците при рождении;

- разработан метод оценки вероятности развития анемии недоношенных до 30-х суток жизни новорожденного на основании анализа ретикулоцитарных показателей и установления лабораторных критериев, определяющих срок начала медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных.

Обоснованность и достоверность заключительных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Козарезовой А.М. представляет собой законченную научно-практическую работу, содержащую изложение собственных результатов труда автора, и отвечает требованиям, установленным главой 3 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Сформулированные в диссертационной работе Козарезовой А.М. основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию, основанные на комплексной оценке параметров клинического статуса, данных анамнеза, катамнеза, лабораторных данных, проведенных на достаточном числе клинических наблюдений, соответствуют поставленным цели и задачам. В исследовании использованы современные высокоинформативные методы диагностики, что позволило получить объективные и достоверные результаты. Группы пациентов для сравнительного анализа были сформированы корректно, учитывали гестационный возраст и массо-ростовые показатели при рождении.

Достоверность полученных результатов базируется на современных методах статистического анализа. Методы исследования соответствуют клиническому материалу, позволяют описать и проанализировать закономерности, сформулировать выводы и рекомендации. Весь полученный материал был статистически обработан с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (data analysis software system), version 10, и в статистическом пакете R, версия 4.1 (RCoreTeam). Используемые статистические методы соответствуют клиническому материалу, позволяют описать и проанализировать закономерности, сформулировать выводы и рекомендации. Методические подходы, использованные автором при проведении исследования, являются современными и соответствуют уровню развития исследований по данной проблеме. Заключение и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию работы и ее результатам, отраженным в публикациях автора.

Практические рекомендации обоснованы и выражают прикладную направленность работы. Корректное использование методов исследования, логика и последовательность проведения исследований, соответствует выдвинутой гипотезе, полученным выводам и позволяют считать результаты диссертационного исследования обоснованными, заслуживающими доверия.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертационное исследование имеет научную, практическую, социальную и экономическую значимость. В ходе выполнения диссертационной работы проведен ретроспективный анализ данных 110 детей с ранней анемией недоношенных, которые выхаживались в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя» и учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в период с 2019 по 2024 годы, для установления антенатальных и постнатальных факторов риска анемии, особенностей эритрона и показателей феррокинетики, содержания эритропоэтина, лактоферрина у детей с ранней анемией недоношенных.

В клинический раздел работы включена исследуемая группа, состоящая из 110 детей с ранней анемией недоношенных, разделенная на подгруппы в зависимости от срока гестации: до 28 недель (ЭНМТ), 28-31 неделя (ОНМТ), от 32 до 37 недель (late and moderateru preterm - LMPT). Группу динамического наблюдения составили 44 недоношенных младенца. В контрольную группу вошли 30 здоровых доношенных детей.

Научная значимость работы определяется актуальностью и новизной рассматриваемых положений, которые расширяют и углубляют знания по наиболее значимым проблемам обследования, наблюдения и лечения детей с анемией недоношенных.

А.М. Козарезова провела сравнительный анализ клинико-анамнестических параметров у детей с ранней анемией недоношенных в зависимости от гестационного возраста. По срокам манифестации заболевания выделен период с 28 суток жизни для поздних недоношенных детей (LMPT) и 34-36 суток – для недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Сделан вывод о том, что выраженность клинических и лабораторных критериев ранней анемии недоношенных зависит от гестационного возраста у преждевременно родившихся детей.

Особого внимания заслуживает выявленная зависимость энтерального питания недоношенных младенцев с различной массой тела при рождении от выраженности анемии у них. Проведено исследование количественных показателей, соответствие белкового обеспечения рекомендуемым нормам и биохимические маркеры возможного дефицита питания у них. Доказана связь оптимизации энтерального питания недоношенных детей и развитие ранней анемии. У детей с массой тела более 1500 г при рождении и более (LMPT), средние значения количества белка на кг массы тела и показатель БЭС были значительно ниже рекомендуемой нормы, и имело место более раннее начало манифестации анемии.

С целью установления возможных предикторов ранней анемии недоношенных и интенсивности развития патологического процесса соискателем разработан показатель суточного процентного изменения концентрации гемоглобина (DPC). Предложена и апробирована формула расчета данного показателя.

В результате проведенного анализа ассоциации материнских факторов и изменения показателя суточного изменения концентрации Hb у недоношенных детей, установлена связь гипотиреоза в стадии компенсации и преэклампсии у матерей с увеличением скорости нарастания анемического синдрома. У всей когорты детей определена связь ассоциации DPC и неонатальной желтухи. Следует отметить, что анализ показателей DPC проведен с исключением младенцев, имевших гемотрансфузию. Такая организация исследования свидетельствует о тщательно продуманном подходе к обработке данных и достоверности результатов.

Соискателем проведен анализ ретикулоцитарных индексов, показателей феррокинетики и, соответственно, наличия корреляции полученных лабораторных исследований и клинических данных. В результате был разработан и внедрен метод оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных до 30-х суток жизни на основании установления абсолютного ($110 \times 10^9/\text{л}$) и относительного (2,6%) количества ретикулоцитов, определяемых на 8-14 сутки жизни. Принятие решения по результатам ретикулоцитарных параметров гемограммы имеет прогностическую и экономическую значимость, поскольку повысит эффективность выхаживания и реабилитации недоношенных детей.

Проведенное соискателем в катамнезе исследование эритроцитарной системы и феррокинетики у преждевременно родившихся детей выявило наличие высокого напряжения эритропоэза, требующего медикаментозной коррекции в возрасте до 6 месяцев жизни и нивелирование процесса к 1 году.

Выполненное автором исследование по анализу динамики показателей эритрона, феррокинетики, эритропоэтина, лактоферрина и сравнение вышеуказанных параметров у доношенных и недоношенных младенцев позволило разработать клинические протоколы по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных. Полученные данные дают возможность определить сроки восстановления эритропоэза у недоношенных детей до сравнимого с доношенными детьми, выделить наиболее уязвимые периоды.

Практическая значимость полученных результатов заключается в выявлении необходимости индивидуализации наблюдения, проведении недоношенным детям медикаментозной профилактики ранней анемии на основании оценки ретикулоцитарных показателей на 8-14 сутки жизни, при выявлении у них вероятности развития заболевания в неонатальный период жизни (до 30-х суток жизни).

Подтверждением практического применения результатов исследования служит инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 4 акта внедрения результатов исследования в лечебный процесс и практическое здравоохранение, 1 клинический протокол.

Экономическая значимость результатов диссертационного исследования. Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение позволит своевременно проводить медикаментозную профилактику и, повышает возможность предупреждения развития или снижение тяжести течения анемии у недоношенных детей. Утвержденные Министерством здравоохранения клинические протоколы по диагностике и лечению анемии недоношенных позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи недоношенным младенцам, существенно сократить расходы здравоохранения по наблюдению, лечению и диспансеризации детей, родившихся преждевременно.

Социальная значимость результатов диссертационного исследования. Социальная значимость результатов диссертации определяется эффективной диагностикой и обеспечением своевременного лечения анемии у недоношенных детей, что способствует снижению частоты осложнений, уменьшению числа госпитализаций, положительно повлияет на возможности семьи и общества, повысит вероятность полноценного развития ребенка.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, соответствующих п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий: 8 статей - в рецензируемых научных журналах, в том числе 2 статьи в зарубежных журналах, 4 статьи в сборниках научных трудов. Опубликована 1 статья в сборнике материалов конференций; 1 публикация в сборнике тезисов докладов. Зарегистрированы 2 электронные базы данных. Полученные новые данные неоднократно докладывались на международных и республиканских конференциях. В публикациях и докладах изложены основные результаты исследования, которые были представлены в положениях, выносимых на защиту.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению и клинический протокол. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь, что подтверждено 4 актами внедрения.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление рукописи диссертации и автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, изложенным в Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на русском языке, состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, трех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, библиографического списка, включающего 167 источников литературы (33 — на русском языке, 134 — на иностранном языке), списка 18 публикаций соискателя ученой степени, а также приложений, включающих инструкцию по применению. Диссертационная работа иллюстрирована 15 рисунками, содержит 20 таблицы, включает 8 приложения. Полный объем диссертации - 133 страницы компьютерного текста.

Автореферат диссертации по основным показателям информативности соответствует общей характеристике работы, включая цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, апробацию и опубликованность результатов, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов, списку работ, опубликованных по теме диссертации. Существенных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Диссертация является самостоятельно выполненной научной работой, посвящена решению актуальной научной задачи. Название диссертации отражает цель исследования и соответствует ее содержанию. Заключение, положения, вынесенные на защиту диссертации, практические рекомендации соответствуют содержанию работы, ее результатам и отражены в публикациях.

Замечания по диссертации

При ознакомлении с работой не было выявлено серьезных недостатков, которые бы затрагивали принципиальные аспекты по ее выполнению и трактовке полученных результатов. Отмечаются отдельные грамматические, пунктуационные ошибки. Данные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научной и практической значимости работы.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа врача-неонатолога педиатрического отделения (для детей с перинатальной патологией и недоношенных) учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» Козарезовой Анны Михайловны «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика», представляет собой завершённую квалификационную научно-исследовательскую работу. Выполненная на высоком научном и методическом уровне, диссертационная работа решает важную научно-практическую задачу повышения эффективности оказания медицинской помощи недоношенным детям с анемией путем оптимизации диагностики и медицинской профилактики, на основе определения функционального состояния эритронов. Выполненная работа в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Анализ диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также научный и врачебный опыт А. М. Козарезовой доказывают, что соискатель полностью соответствует квалификационным требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Козарезовой Анны Михайловны «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, представляет собой завершённую, самостоятельную, квалификационную научную работу, выполненную на высоком методическом уровне, которая решает одну из важных для клинической медицины задач – улучшение качества выхаживания недоношенных детей и соответствует требованиям пунктов 20,21 Постановления о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004г. №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023г. №180), а соискатель - искомой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности педиатрия может быть присуждена Анне Михайловне Козарезовой за совокупность новых научно обоснованных результатов, включающих:

- разработку показателя посуточного процентного изменения концентрации гемоглобина (DPC) и установление ассоциированных с ним

факторов: гипотиреоз в стадии компенсации и преэклампсия у матерей во время беременности, а также неонатальная желтуха и абсолютное количество эритроцитов при рождении у недоношенных детей;

- определение закономерностей изменения эритроцитарных показателей крови в зависимости от срока гестации недоношенных детей с определением регламентированных сроков манифестации заболевания, и значительную роль обеспеченности белком при формировании анемического синдрома на всех этапах выхаживания у них.

- установление значений относительного (2,6%) и абсолютного ($110 \times 10^9/\text{л}$) количества ретикулоцитов периферической крови, определяющих стартовую позицию необходимости назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных;

- установление, по результатам катamnестического исследования, наличия критических возрастных периодов в возрасте до 1 года по максимальной выраженности нарушений эритроцитарных показателей крови, содержания ферритина, трансферрина, лактоферрина и эритропоэтина у детей, родившихся преждевременно.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор 2-й кафедрой детских
болезней

учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»

30 . 03 . 2026 г.

Л. Н. Шейбак

Подпись Шейбак Л.Н.

Инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

В.В.
«30» 03 2026

