

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Солнцевой Анжелики Викторовны на диссертационную работу Козарезовой Анны Михайловны «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

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

Диссертация Козарезовой Анны Михайловны на тему «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика» по своему названию, цели и задачам, объекту и предмету исследования, сформулированным положениям, выносимым на защиту, выводам и практическим рекомендациям соответствует отрасли - медицинские науки, паспорту специальности 14.01.08 - педиатрия, по которым представлена к защите, и профилю совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Проблема недоношенности является одной из важнейших в неонатологии и педиатрии в целом. Развитие инновационных репродуктивных технологий, совершенствование перинатальной помощи в стране, внедрение новых организационных и медицинских мероприятий по выхаживанию младенцев, в том числе с экстремально низкой массой и очень низкой массой тела при рождении, обусловили высокую долю недоношенных новорожденных в общей структуре рождаемости, достигающей в зависимости от страны от 4 до 16%. Количество преждевременных родов в мире превышает 15 млн в год, и недоношенность является ведущей причиной смерти детей от 0 до 5 лет, составляя 35% всех смертей в мире за год. Ежегодно в Республике Беларусь преждевременно рождается до 4,0 - 4,5% новорожденных. Для этой группы пациентов наряду со снижением показателей смертности благодаря усовершенствованию методов реанимации, респираторной и медикаментозной терапии и адекватного парантерального питания характерным является повышенный риск формирования инвалидизирующих осложнений, среди которых анемия занимает одну из лидирующих позиций.

Частота анемии недоношенных составляет от 20 % при гестационном возрасте 32-34 недели до 100 % при гестационном возрасте 28 недель и менее. Наличие ранней анемии у недоношенного ребенка приводит к снижению качества жизни, что обусловлено ухудшением показателей соматического здоровья и интеллектуального развития в последующие годы жизни ребенка. Ранняя анемия на фоне морфофункциональной незрелости усугубляет течение таких заболеваний, как синдром дыхательных расстройств, кровоизлияния в желудочки мозга III-IV, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, инфекционные заболевания, что в совокупности увеличивает риск неблагоприятных исходов в неонатальном и младенческом периодах. Общая заболеваемость у преждевременно родившихся детей обратно пропорциональна гестационному возрасту.

Таким образом, проблема здоровья недоношенных новорожденных выходит за рамки сугубо медицинской, приобретая серьезную социальную значимость, одним из примеров которой являются растущие финансовые расходы из государственного бюджета на выхаживание и долгосрочную медицинскую реабилитацию и социальную помощь младенцам, родившимся раньше срока.

Несмотря на значительный прогресс в области выхаживания недоношенных детей в Республике Беларусь, проблема своевременной диагностики, оценки эритроцитарных показателей и феррокинетики, а также оптимальной профилактики анемии у данной категории младенцев имеет несомненную значимость и требует комплексных профилактических и терапевтических подходов для своего решения. Исследование механизмов и особенностей развития анемии недоношенных детей, анализ динамики параметров феррокинетики и эритроцитарных показателей позволяют углубить понимание патогенеза и разработать более эффективные стратегии оказания медицинской помощи этой категории пациентов.

Вышеизложенное доказывает актуальность темы диссертационной работы Козарезовой А.М., и определяет целесообразность проведения научного исследования, направленного на разработку и внедрение в клиническую практику перспективного направления оценки эритропоэтической активности костного мозга, функциональной доступности железа для системы эритрона на основании анализа фракций и степени гемоглобинизации ретикулоцитов у недоношенных новорожденных, совершенствование ранней диагностики и медицинской профилактики ранней анемии недоношенных. Идентификация новых биомаркеров, антенатальных и постнатальных предикторов, ассоциированных с высокой

скоростью снижения гемоглобина у преждевременно родившихся младенцев, понимание патогенетических механизмов развития ранней анемии недоношенных и оптимизация на их основе диагностических мероприятий и профилактических подходов позволят повысить эффективность оказания медицинской помощи детям с анемией недоношенных, что будет способствовать улучшению прогноза и снижению социально-экономического бремени заболевания.

Диссертационная работа Козарезовой А.М. полностью соответствует приоритетному направлению демографической безопасности, охраны здоровья матери и ребенка, повышению качества жизни, определенному Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2021-2025 годы, выполнена в рамках задания «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 (сроки выполнения: 2021-2023 годы, № государственной регистрации 20212891). Все вышеизложенное обосновывает актуальность и своевременность представленного диссертационного исследования.

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

Научная новизна диссертационной работы заключается в комплексном анализе эритроцитарных показателей крови, феррокинетики, эритропоэтина, лактоферрина в динамике первого года жизни недоношенных младенцев с сопоставлением аналогичных параметров в группе здоровых доношенных детей. У недоношенных по сравнению с доношенными новорожденными установлены временные точки наиболее низких показателей гемограммы эритроцитарного ростка (количества эритроцитов и гемоглобина) - возраст 1 и 3 месяца жизни, параметров эритроцитарных индексов (среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците) - возраст 6 месяцев жизни, определены сроки восстановления эритроидных показателей периферической крови на первом году жизни. Диссертант убедительно показала, что у недоношенных новорожденных динамическое на протяжении первых шести месяцев жизни прогрессивное увеличение содержания в сыворотке крови эндогенного эритропоэтина, сывороточного трансферрина и лактоферрина с достижением данных показателей уровней доношенных детей к 12-ти месяцам жизни может быть расценено как постнатальное созревание и нормализация регуляции гемопоэтической системы.

Автором разработан показатель суточного процентного изменения концентрации гемоглобина, отражающий скорость снижения вне зависимости от проведения трансфузии эритроцитарными компонентами крови, и доказана его ассоциация с антенатальными и постнатальными факторами риска у детей с анемией недоношенных

К научной новизне диссертационной работы относится определение факторов, имеющих зависимость от срока гестации новорожденного (степень тяжести ранней анемии недоношенных на момент установления диагноза, снижение абсолютного количества эритроцитов, увеличение показателей среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците при рождении), что может быть использовано для оптимизации подходов к медицинской профилактике заболевания.

Диссертантом разработан метод оценки вероятности развития анемии недоношенных до 30-х суток жизни новорожденного на основании анализа ретикулоцитарных показателей и установления лабораторных критериев, имеющий высокие показатели чувствительности 91,7% и 100% и специфичности 76,5% и 64,7% (для относительного и абсолютного количества ретикулоцитов соответственно), который позволяет определить сроки старта медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных.

Таким образом, степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, выносимых на защиту, соответствует необходимым требованиям ВАК к диссертационной работе на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Соискатель искомой степени кандидата медицинских наук Козарезова А.М. четко сформулировала цель и задачи исследования, обосновала методы для их реализации, определила репрезентативный объем материала для ответа на поставленные вопросы, с глубоким знанием изучаемой проблемы и методов современной статистической обработки интерпретировала полученные результаты и представила заключение, в котором изложила результаты собственного завершеного научного исследования, содержащего новые подходы к оказанию медицинской помощи детям с анемией недоношенных путем оптимизации диагностических и профилактических мероприятий на основе определения функционального состояния эритрона.

Диссертационная работа выполнена в Белорусском государственном медицинском университете, клинических базах государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» и учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», основана на оценке достаточного объёма клинических данных: 110 пациентов с ранней анемией недоношенных, 44 недоношенных младенцев (в том числе 22 из основной группы) для оценки феррокинетики и эритроцитарных показателей в течение первого года жизни и 30 доношенных здоровых новорожденных (контрольная группа). Изучаемые группы сформированы корректно и достаточно. В диссертационной работе использованы современные лабораторные методы (биохимический метод, иммуноферментный анализ, метод флуоресцентной проточной цитометрии). Статистический анализ полученных результатов осуществлен с применением современного программного обеспечения R-statistics версия 4.3, Statistica 10.0.228.8.

Выводы диссертации конкретны, научно обоснованы, соответствуют проведенным исследованиям, поставленной цели и задачам. Практические рекомендации, разработанные и предложенные автором, логично вытекают из полученных результатов исследования, являются обоснованными.

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

Диссертация Козарезовой А.М. представляет собой оригинальное исследование с высокой значимостью полученных результатов для науки и практического здравоохранения.

Научная значимость проведенного исследования состоит в доказательстве взаимосвязи коморбидных ранней анемии недоношенных состояний (бронхолегочной дисплазии, ретинопатии, врожденного сепсиса, врожденной пневмонии) и срока гестации детей, определении наличия наибольшей частоты инфекции, специфичной для перинатального периода, у новорожденных со сроком гестации более 32 недель. Диссертантом убедительно показано отсутствие зависимости времени манифестации анемии у недоношенных детей от срока гестации при рождении при достоверном увеличении степени тяжести заболевания на момент его старта при уменьшении гестационного возраста.

В представленной диссертационной работе впервые установлены особенности феррокинетики, содержания эритропоэтина и лактоферина, эритроцитарных показателей (эритроцитов, концентрации гемоглобина, среднего объёма эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците)

в зависимости от срока гестации преждевременно родившихся младенцев, выявлены возрастные периоды максимально выраженных нарушений эритроцитарных показателей крови, содержания ферритина, трансферрина, лактоферрина и эритропоэтина у недоношенных при сравнительном анализе с аналогичными показателями доношенных детей, что имеет не только научное, но и практическое значение для диагностики и определения профилактической стратегии при анемии недоношенных.

К научной значимости относится разработка параметра суточного процентного изменения гемоглобина с выявлением антенатальных и постнатальных предикторов, связанных с высокой скоростью его снижения у детей с ранней анемией недоношенных, что необходимо учитывать на этапе доклинической диагностики данного заболевания.

Определение диссертантом значений ретикулоцитарных индексов и их взаимосвязи с параметрами феррокинетики, лактоферрина и эритропоэтина с рождения и до момента манифестации анемии недоношенных имеет практическое значение для прогноза развития анемии недоношенных и определяет необходимость медикаментозной профилактики.

Автором при анализе энтерального питания определена группа недоношенных детей с массой тела при рождении от 1500 г и более как целевая, нуждающаяся в оптимизации подходов к расчету параметров энтерального обеспечения, включая количество белка на килограмм массы тела и показатель белково-энергетического соотношения.

Подтверждением высокой практической значимости диссертационного исследования являются разработка и внедрение в практическое здравоохранение метода оценки вероятности развития анемии недоношенных до 30-х суток жизни новорожденного (инструкция по применению № 018-0525 от 30.06.2025, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь) и клинического протокола № 97 «Диагностика и лечение анемии недоношенных», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь 04.06.2024. Результаты исследования внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», учреждений здравоохранения областного и городского уровней (4 акта внедрения).

Экономическая значимость результатов и основных положений диссертации определяется повышением эффективности оказания медицинской помощи детям с анемией недоношенных. Внедрение метода оценки вероятности развития анемии недоношенных до 30-х суток жизни новорожденного позволило снизить объем лабораторных исследований у детей на 15% за счет усовершенствования диагностики и получить суммарный

экономический эффект в размере 90 194,52 рублей в год. Социальная значимость диссертационной работы Козарезовой А.М. определяется оптимизацией мероприятий по ранней диагностике анемии у недоношенных новорожденных и минимизацией финансовых и материальных ресурсов, установлением сроков начала медицинской профилактики, что позволило стандартизировать подходы и обеспечить более высокий уровень оказания медицинских услуг.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме 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, и 4 статьи в сборниках научных трудов. Опубликовано 1 статья в сборнике материалов конференций, съездов, 1 статья в сборнике тезисов докладов. Зарегистрировано 2 информационных ресурса. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 1 инструкция по применению и 1 клинический протокол. Материалы диссертации многократно доложены на научных и научно-практических конференциях и конгрессах. В публикациях отражены все основные результаты, полученные автором и выносимые на защиту положения. Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает ее основные результаты и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, в которую входят обзор научной литературы, глава с изложением материала и методов исследования, трех глав основных результатов исследования, заключения, библиографического списка из 167 источников, списка 18 публикаций соискателя, приложений.

При написании и оформлении автореферата и диссертации Козарезовой А.М. на тему «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика» соблюдены требования Инструкции по оформлению квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, утвержденной Постановлением ВАК от 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Замечание

В процессе изучения работы отмечены некоторые стилистические неточности и опечатки.

В названии таблицы (3.1) «Частота патологии, осложнившей акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных детей» и заголовке граф «Наименование патологии» таблиц (3.9, 3.10) не корректно использован термин «патология» при анализе материнского фактора «экстракорпоральное оплодотворение».

Указанные замечания не оказывают значимого влияния на конечный результат исследования и формулировку положений, выносимых на защиту, и заключения.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Соискатель ученой степени кандидата медицинских наук Козарезова А.М. имеет научную квалификацию, полностью соответствующую искомой ученой степени, что подтверждается уровнем поставленной цели и степенью выполнения задач, объемом и значимостью проведенных исследований, актуальностью выбранной темы диссертации, широким набором современных методов исследования, высокой научной и практической значимостью полученных результатов, значительным личным вкладом соискателя.

Диссертация Козарезовой А.М. на тему «Анемия недоношенных: факторы риска, динамическая оценка эритронов и медицинская профилактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия, является законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне и содержащим научные результаты, соответствующие критериям новизны, научной, практической и социально-экономической значимости. Диссертация соответствует требованиям, установленным п. 19, 20 Главы 3 «Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 01.12.2011 № 561).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия может быть присуждена за:

разработку и внедрение метода оценки вероятности развития анемии недоношенных до 30-х суток жизни новорожденного на основании установления на 8-14 дни жизни пороговых значений ретикулоцитов периферической крови для использования в комплексе медицинской профилактики ранней анемии недоношенных, что позволило повысить эффективность диагностики заболевания на 15% и получить суммарный экономический эффект в размере 90 194,52 рублей в год;

определение временного промежутка наиболее низких показателей эритроцитов, концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците и сроков восстановления эритроидных параметров периферической крови у недоношенных детей на первом году жизни;

доказательство связи ранней анемии недоношенных с коморбидными состояниями (бронхолегочная дисплазия, врожденный сепсис, врожденная пневмония, ретинопатия недоношенных) при уменьшении гестационного возраста младенцев;

установление ассоциации антенатальных материнских (гипотиреоз в стадии компенсации, преэклампсия умеренной и тяжелой степени тяжести) и постнатальных (неонатальная желтуха, абсолютное количество эритроцитов при рождении у ребенка) факторов со скоростью снижения концентрации гемоглобина у недоношенных новорожденных с ранней анемией.

Выражаю свое согласие на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
директор государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр детской онкологии, гематологии и
иммунологии»



А.В. Солнцева

Подпись доктора медицинских наук, профессора Солнцевой А.В.
удостоверяю

