

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Бокерии Екатерины Леонидовны на диссертационную работу Константиновой Наталии Кирилловны на тему «Влияние пропранолола на сердечно-сосудистую систему при лечении младенческих гемангиом у детей раннего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выбранной темы

Актуальность диссертационной работы сомнений не вызывает. Младенческая гемангиома является наиболее распространенной сосудистым новообразованием у детей раннего возраста, которые могут развивать различные осложнения, требующие медицинского вмешательства. В течение многих лет основными методами лечения младенческих гемангиом считались различные варианты хирургического лечения и лишь с открытием положительного влияния неселективного β -адреноблокатора пропранолола на сосуды гемангиомы, активно изучается его применение в системном медикаментозном лечении младенческих гемангиом как препарата первой линии. В тоже самое время, пропранолол, являясь неселективным β -адреноблокатором, воздействует не только на сосуды младенческих гемангиом, но также на сократимость миокарда и влияет на сердечный ритм. До настоящего времени нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему ребенка пропранололом при лечении младенческих гемангиом не изучались. Так же отсутствуют объективные критерии, согласно которым устанавливается продолжительность терапии.

Целью данной научной работы было изучить состояние сердечно-сосудистой системы при лечении пропранололом младенческих гемангиом у детей раннего возраста.

Научная новизна

Научная новизна работы Константиновой Н.К. заключается в комплексном изучении изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с младенческими гемангиомами на различных сроках медикаментозного лечения пропранололом с использованием инструментальных и лабораторных методов. С помощью суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру были выявлены брадикардия, увеличение пауз ритма сердца и возникновение АВ-блокады, снижение сократительной способности миокарда по данным ЭХО-КГ, а при ультразвуковом исследовании младенческих гемангиом доказана эффективность проводимого системного лечения пропранололом в виде уменьшения толщины образований, количества сосудов в них и снижения линейной скорости кровотока. Впервые описана динамика изменений уровней VEGF-A и его

рецепторов при системном лечении пропранололом МГ, демонстрирующая значимое снижение VEGF-R3/FLT-4. В работе установлены критерии длительности лечения пропранололом МГ у детей раннего возраста в зависимости от локализаций сосудистых гиперплазий и динамики ультразвуковых параметров, демонстрирующие уменьшение возникновения ребаунд-синдрома.

Степень обоснованности и достоверности научных положений

Согласно цели и поставленным задачам степень достоверности результатов исследования определяется достаточным объемом выборки исследования, включающей 170 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из них 152 ребенка с младенческими гемангиомами различной локализации, 18 детей без МГ. Согласно разработанному протоколу проведён комплекс клинико-anamnestических (сбор анамнеза, физикальный осмотр), лабораторно-инструментальных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение VEGF-A и его рецепторов, ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ ЭКГ, УЗИ мягких тканей) методов обследования детям с МГ. Всем детям с МГ был назначен неселективный β -адреноблокатор пропранолол. Статистическая обработка данных проводилась в программе Excel 2013 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Особенностью работы было проведение сравнительного анализа различных показателей анамnestических данных, физикальных осмотров, инструментальных и лабораторных методов исследования детей раннего возраста с младенческими гемангиомами различной локализации при лечении пропранололом в различные сроки проведения медикаментозного лечения.

Дизайн исследования позволил систематизировать различные показатели в комплексные группы, произвести этапность проведения различных исследований, выработать критерии эффективности медикаментозного лечения и, при необходимости, провести коррекцию терапии. На основании данного дизайна автором был разработан Протокол ведения пациентов с младенческими гемангиомами при лечении пропранололом.

Полученные данные анализировались с помощью современных методов медицинской статистики, проводился корреляционный анализ исследуемых показателей.

Объем выборки, уровень статистической обработки и интерпретация полученных данных позволяют сделать вывод об объективности и статистической значимости полученных автором результатов.

Научные положения и выводы полностью отражают результаты исследования, согласуются с его целью и задачами.

Диссертационная работа Константиновой Н.К. построена по общепринятому принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов,

результатов собственных исследований и их обсуждения, краткого заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 40 таблицами. Список литературы содержит 127 источника, из которых 26 отечественных и 101 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, оценивает степень ее разработанности, формулирует цель и задачи исследования, дает определение научной новизны, теоретической и практической значимости, основных положений, выносимых на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы». В данной главе автор подробно делает обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Глава состоит из нескольких подразделов, в которых автор останавливается на современных подходах к определению младенческих гемангиом, способах диагностики и различных методов лечения. В обзоре проанализированы литературные данные об истории разработки лечения младенческих гемангиом пропранололом, определении сроков лечения и его эффективности, приведены имеющиеся литературные данные об осложнениях при лечении младенческих гемангиом пропранололом.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» приведена общая характеристика пациентов с описанием клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных методов их обследования, методов статистической обработки данных, представлен дизайн исследования.

Глава 3 «Результаты исследований» посвящена результатам, полученным автором, в соответствии с поставленными задачами исследования. В этой главе автор описывает общую характеристику пациентов, подробно излагает анамнестические данные, которые могли способствовать возникновению и/или росту младенческих гемангиом. Учитывая относительную редкость данной патологии, поражает масштабность сбора показателей лабораторных и инструментальных исследований в процессе лечения пропранололом детей с младенческими гемангиомами на различных сроках медикаментозной терапии.

Большой раздел посвящен проведению суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Автор приводит большое количество показателей СМ ЭКГ в период бодрствования, сна и суток в целом, на различных этапах медикаментозного лечения пропранололом, в последующем сравнивая полученные результаты с данными ЧСС, артериального давления и стандартного ЭКГ. Отдельно автором дается сравнения показателей СМ ЭКГ у

недоношенных детей, родившихся на 29-32 неделе. Оцениваются результаты СМ ЭКГ и у детей, начавших лечение пропранололом в более позднем возрасте.

Автором подробно изучены изменения показателей ультразвукового исследования, в частности толщина мягких тканей гемангиомы, в зависимости от сроков медикаментозного лечения и локализации младенческих гемангиом. Также оценивалась васкуляризация сосудистых новообразований, продемонстрирован процесс уменьшения количества сосудов внутри гемангиомы в зависимости от сроков лечения пропранололом и места локализации гемангиомы. Особое внимание в ходе исследования автором уделялось линейной скорости кровотока в приводящем и интрапаренхиматозных сосудах младенческих гемангиом, их изменениям в ходе лечения и в зависимости от локализации сосудистого новообразования.

Автор описывает возникновение ребаунд-синдрома (рецидива заболевания после завершения терапии) по результатам динамического наблюдения у 12 детей.

Детальное проведение многофакторного анализа с использованием модели нейросети позволило установить критерии отмены медикаментозной терапии пропранололом для каждой локализации сосудистого образования, основанные на ультразвуковых параметрах МГ и определить индивидуальную продолжительность терапии для каждого пациента.

Исследование уровня VEGF-A и его рецепторов у детей с МГ до терапии пропранололом, на фоне терапии и после ее завершения позволило диссертанту оценить его возможное влияние на васкулогенез.

Главу завершает подробный Протокол ведения пациентов с младенческими гемангиомами при лечении пропранололом.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, это указывает не только на эрудированность диссертанта, но и на умение делать правильные выводы и формулировать возникающие вопросы. Автор оптимизирует схемы лечения МГ у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии в рамках разработанных протоколов ведения и в результате диссертационного исследования лёг разработанный Протокол обследования и медикаментозного лечения пропранололом МГ у детей раннего возраста, который включал в себя проведение СМ ЭКГ и УЗИ МГ как до, так и каждые 3 месяца на фоне медикаментозного лечения и после его завершения.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования, органично вытекают из представленного материала.

Основные положения и результаты опубликованы в 15 научных статьях, в том числе в 2 международных журналах и 13 – в центральной печати, из них 10, рецензируемых ВАК и 5, рецензируемых SCOPUS. Материалы работы также опубликованы в Атласе патологии сосудов головы и шеи. На основании результатов работы получен патент «Способ лечения инфантильных гемангиом» RU 2701213 C1. Количество и объем публикаций достаточен.

Диссертационная работа Константиновой Н.К. оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена хорошим литературным языком, читается с интересом.

Таким образом, представленное диссертационное исследование является законченной научной работой. Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В рамках дискуссии хочу адресовать автору следующие вопросы:

- 1) Как Вы считаете, какое влияние на течение заболевания и продолжительность терапии пропранололом оказывает гестационный возраст ребенка на момент рождения, не возникало ли у Вас мысли выделить группу детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, со сроком гестации 25-28 недель для более подробного изучения, в том числе для оценки уровня VEGF-A и его рецепторов и влияния на васкулогенез у недоношенных?
- 2) Учитывая возникновение ребаунд эффекта после завершения терапии насколько целесообразным было бы более частое проведение УЗИ гемангиом на фоне снижения дозировки пропранолола?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Константиновой Наталии Кирилловны на тему «Влияние пропранолола на сердечно-сосудистую систему при лечении младенческих гемангиом у детей раннего возраста», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Котлуковой Натальи Павловны, в которой содержится решение важной задачи оптимизации схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии в рамках разработанных протоколов ведения, имеющей существенное значение для педиатрии (3.1.21).

По актуальности, научной новизне, практической значимости и полученным результатам диссертационная работа Константиновой Наталии Кирилловны полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве науки и высшего

образования России к кандидатским диссертациям на соискании ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия (п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., № 415 от 18.03.2023г.). Автор Константинова Наталия Кирилловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

советник директора, старший научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Института неонатологии и педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук

«19» 01 2024 г.



Е.Л. Бокерия

Подпись д.м.н. Бокерия Екатерины Леонидовны заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кандидат медицинских наук, доцент

« » _____ 2024 г.



С.В Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7(495) 531 44 44; E-mail: secretariat@oparina4.ru