

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.054.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 18 декабря 2019 года № 41

О присуждении Первуниной Татьяне Михайловне, гражданину
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и
сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей» по специальностям
14.01.08 – педиатрия, 14.01.05 – кардиология принята к защите 11.09.2019
(протокол заседания №37) диссертационным советом Д 208.054.03,
созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2), утвержденным приказом
1619/нк от 15.12.2015.

Соискатель Первунина Татьяна Михайловна 1974 года рождения.

В 1997 году окончила Санкт-Петербургскую государственную
педиатрическую медицинскую академию.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
«Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с
пороками почек и мочевыводящих путей» защитила в 2003 году в
диссертационном совете Д 208.087.03, созданном на базе Государственного
образовательного учреждения высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает директором института перинатологии и педиатрии в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Институте перинатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук Кручина Татьяна Кимовна, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 1», Центр заболеваний сердца, руководитель;

- доктор медицинских наук Моисеева Ольга Михайловна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Медицинский институт, директор;

Сафина Асия Ильдусовна, доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий;

Обрезан Андрей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра госпитальной терапии, заведующий
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанным Тихоновым Василием Васильевичем, кандидатом медицинских наук, доцентом, кафедра детских болезней, старшим преподавателем, Арсентьевым Вадимом Геннадьевичем, доктором медицинских наук, доцентом, кафедра детских болезней, заведующим, Кучминым Алексеем Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующим, указала, что диссертация Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой получены новые данные, касающиеся ранней диагностики и ведения пациентов детского возраста с врожденными пороками развития сердца и почек, как изолированными, так и сочетанными. Соискатель имеет 107 опубликованных работ (общий объем - 410 страниц, личный вклад - 302 страницы), в том числе по теме диссертации опубликовано 54 работы (общий объем - 296 страниц, личный вклад - 207 страниц), из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 30 работ (общий объем - 158 страниц, личный вклад - 110 страниц).

В этих публикациях достаточно полно отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах с основными научными результатами диссертации.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Кардиоренальный синдром у детей / М.В. Эрман, Т.М. Первунина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №5. – с. 45–49. Входит в международные базы данных: Scopus
2. Эпидемиология кардиоренального синдрома у детей / М.В. Эрман, Т.М. Первунина, О.М. Моисеева // Нефрология. – 2012.– Т. 16. – №4. – с. 62–68.
3. Фетальное программирование и гипертензия. Механизмы развития / Т.М. Первунина, М.В. Эрман, О.М. Моисеева // Вестн. С.–Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2014. – Вып. 3. – С. 5–18.
4. Сравнительная геномная гибридизация у больных с сочетанными врожденными пороками сердца и почек / Т.М. Первунина, А.А. Костарева, А.А. Злотина, О.М. Моисеева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. – Т. 60. – №4. – с.190–191.
5. Congenital Heart Defects Are Rarely Caused by Mutations in Cardiac and Smooth Muscle Actin Genes / T. Khodyuchenko, A. Zlotina, T. Pervunina, D. Zverev et al. // BioMed Research International. 2015. T. 2015. Article ID 127807, 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/127807>.
6. Современный взгляд на проблему врожденных пороков развития сердца и почек / Т.М. Первунина, Т.К. Кручина, А.А. Костарева, А.М. Злотина, Е.В. Грехов // Акушерство и гинекология Санкт–Петербурга. 2016; (1):26–31.
7. Особенности и характер течения атриовентрикулярных блокад на фоне миокардита у детей младшего возраста / Е.С. Васичкина, Н.М. Люскина, Т.М. Первунина, Д.С. Лебедев // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 26–31. Входит в международные базы данных: Scopus
8. Риск развития инфекционного процесса у детей с сочетанными врожденными пороками развития сердца и почек / О.Г. Орлова, О.В. Рыбальченко, М.В. Эрман, Т.М. Первунина, А.Ю. Фонтуренко //

Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. – № 1. – с. 23–31.

9. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects / A. Zlotina, T. Nikulina, N. Yany, O. Moiseeva, T. Pervunina, E. Grekhov, A. Kostareva // *Molecular Cytogenetics*. 2016. 9:18. 7 pages. DOI 10.1186/s13039-016-0229-9.
10. Врожденные пороки сердца у детей с аномалиями развития почек / М.В. Эрман, Т.М. Первунина, Е.Е. Грысык // *Нефрология*. – 2011. – т.15. - №4. – с. 102-103.
11. Фетальное программирование почечных функций / М.В. Эрман, Т.М. Первунина // *Практическая медицина*. – 2012. – 9(65) – с. 56-60.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора Малявской Светланы Ивановны, заведующей кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Архангельск); доктора медицинских наук, профессора Зайцевой Ольги Витальевны, заведующей кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва); доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Володина Николая Николаевича, заведующего отделом педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва); доктора медицинских наук, профессора Чугуновой Ольги Леонидовны, профессора кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва); доктора медицинских наук, профессора Смирнова Алексея Владимировича, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, директора научно-

исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург); доктора биологических наук, профессора, академика РАН Наточина Юрия Викторовича, профессора кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург); доктора медицинских наук, профессора Леонтьевой Ирины Викторовны, главного научного сотрудника отдела детской кардиологии и аритмологии обособленного структурного подразделения научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва); доктора медицинских наук, доцента Садыковой Динары Ильгизаровны, заведующей кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань).

В отзывах указано, что работа является законченной научно-квалификационным трудом, выполнена на высоком методическом уровне, имеет научно-практическое значение и решение важной научной проблемы педиатрии и детской кардиологии, касающейся распространенности и особенностей сочетанной патологии сердца и почек у детей, реализованных в изложенных новых научно обоснованных практических решениях по совершенствованию диагностики, критериях прогноза и разработке персонифицированного подхода к лечению кардиоренального синдрома при пороках развития сердца и почек. Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными, известными в Российской Федерации и за рубежом специалистами в области педиатрии и кардиологии. О высоком научном авторитете ученых свидетельствуют многочисленные публикации в ведущих рецензируемых отечественных и иностранных журналах и изданиях

по рассматриваемой проблеме. Выбранная ведущая организация является одним из известных научных, учебных и лечебных учреждений Российской Федерации. Специалисты данной организации внесли существенный вклад в решение научных вопросов в области педиатрии и кардиологии, в полной мере способны определить научную новизну работы, ее практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о кардиоренальном синдроме при сочетанных врожденных пороках сердца и почек, позволившая выявить качественно новые закономерности течения сочетанной патологии и повысить точность диагностики осложнений и прогнозирования неблагоприятного течения;

предложена научная гипотеза о взаимосвязи развития сочетанных пороков сердца и почек с факторами наследственной обусловленности, с факторами, ассоциированными с антенатальным периодом, а также с факторами, относящимися к непосредственному развитию ребенка. Представлены математические модели прогноза хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек у детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек, особенно в периоде после кардиохирургической коррекции. Предложена оценка кардиоренальных взаимоотношений у детей с сочетанными пороками, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

доказано определяющее значение уровня цистатина С и липокалина до и после хирургического лечения в прогнозе заболевания у детей с врожденными пороками сердца. Доказано, что использование персонализированного подхода ведения детей с сочетанными пороками сердца и почек ассоциировано со снижением частоты прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Выявлены новые

генетические факторы, ассоциированные с сочетанными пороками сердца и почек у детей.

введена система профилактических мероприятий и разработан алгоритм ведения детей с кардиоренальным синдромом при сочетанных пороках сердца и почек.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о распространенности и структуре кардиоренального синдрома у детей. Охарактеризованы особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных показателей у детей с сочетанными пороками сердца и почек, в том числе у детей с задержкой внутриутробного развития;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых исследований у детей с врожденными пороками сердца и почек: лабораторных (клинический, биохимический, микробиологический тесты, в том числе, электронно-микроскопический анализ препаратов, полученных с поверхности катетеров); инструментальных (ультразвуковой, рентгенологический методы, магнито-резонансная и компьютерная томография, методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы); генетических (полногеномный высокоразрешающий молекулярно-цитогенетический анализ), что обеспечило получение новых результатов;

изложены результаты проспективного наблюдения за клиническим течением и оценкой функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек при сочетанных пороках, позволившие идентифицировать факторы риска неблагоприятного течения кардиоренального синдрома у детей;

раскрыта недостаточная информативность динамического мониторинга концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации после кардиохирургического вмешательства с искусственным кровообращением как критериев оценки функционального состояния почек при сочетанных врожденных пороках;

изучены и сопоставлены причинно-следственные связи между прогрессирующим течением сердечной недостаточности и хронической болезнью почек и наличием анатомических (пузырно-мочеточниковый рефлюкс) и клинико-лабораторных показателей (инфекция мочевых путей) у детей с сочетанными пороками сердца и почек. Разработаны алгоритмы оценки риска развития инфекции мочевых путей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца, а также оценки риска и прогрессирования сердечной недостаточности, хронической болезни почек; изучена и сопоставлена эффективность проводимой терапии при персонифицированном подходе в сравнении со стандартным протоколом.

проведена модернизация подходов к лечению и определению прогноза в группе пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана и внедрена модель персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек и подтверждена ее эффективность. Получена достоверная информация об особенностях кардиоренальных взаимоотношений при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек у детей, что позволяет повысить информированность о необходимости углубленной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с пороками сердечно-сосудистой и мочеполовой систем со стороны педиатров, детских кардиологов и нефрологов.

определена распространенность и структура кардиоренального синдрома у детей, а также структура нозологических форм сочетанных врожденных пороков сердца и почек у детей;

созданы практические рекомендации по пренатальной диагностике сочетанных пороков сердца и почек; особо выделены дети с задержкой внутриутробного развития и массой тела при рождении менее 2500 г, как дополнительным фактором риска в группе детей с сочетанными пороками развития сердца и почек; уточнен характер кардиоренальных

взаимоотношений при изолированных пороках сердца и почек и их комбинации; предложена оценка риска «кардиоваскулярных событий» после кардиохирургических вмешательств, острого повреждения почек и осложнений;

представлены данные о клинических, лабораторных и инструментальных маркерах изолированных и сочетанных пороков; представлена информация о фетальном программировании сочетанных пороков сердца и почек у детей, рожденных с низкой массой тела и задержкой внутриутробного развития. Установлены антенатальные факторы риска сочетанных врожденных пороков сердца и почек у детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на известных, проверяемых данных;

идея исследования базируется на существовании единых патогенетических механизмов при врожденных пороках сердца и почек с целью разработки подходов комплексной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и мочевой систем у детей. Учтен и обобщен передовой опыт эффективности различных методов лечения и проведен всесторонний анализ клинических работ по теме диссертационного исследования. Результаты исследования получены на достаточном объеме выборки, обследовании и лечении больных на сертифицированном оборудовании при помощи современных методов, применении современных протоколов.

использовано сравнение полученных автором результатов и данных ранее проведенных исследованиях по рассматриваемой тематике;

установлена новизна и оригинальность полученных данных в сравнении с ранее опубликованными работами;

использованы современные методики сбора и обработки первичного материала. Представлены репрезентативные группы с обоснованием объектов исследования и измеряемых величин; выводы основываются на корректных методах статистической обработки.

