

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена–корреспондента РАН, директора Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей», представленную к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология

Актуальность работы. Ежегодно в мире рождается более десяти миллионов детей с врожденными пороками развития. Несмотря на успехи пренатальной диагностики и хирургической коррекции, проблема врожденных пороков развития не теряет своей актуальности, которая определяется не только их высокой распространенностью (не имеющей тенденции к снижению), но и существенным вкладом в младенческую заболеваемость, смертность и инвалидизацию. В структуре врожденных пороков развития ведущая роль принадлежит врожденным порокам сердца (ВПС), частота которых составляет 1 на 1000 живорожденных, но может быть выше, с учетом внутриутробно погибших плодов.

Современной особенностью является не только увеличение частоты ВПС, но и возрастание доли сочетания ВПС с пороками других органов (сочетанных пороков развития). Так, сочетанные пороки сердца и почек могут являться частью наследственных или врожденных синдромов, представляя значительную сложность в плане курации и хирургической коррекции.

Особые взаимоотношения сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, подтверждает значимая разница в смертности при сочетанных пороках развития и в популяции. Но в публикациях по этой проблеме представлена информация лишь об отдельных аспектах деятельности сердечно-сосудистой системы при некоторых заболеваниях мочеполовой системы, причем большинство этих работ выполнены у пациентов с уже сформировавшейся хронической почечной недостаточностью. Известно также, что при врожденных пороках развития почек (ВПРП) создаются патофизиологические условия для формирования артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых нарушений, которые могут представлять серьезную проблему не только в периоде детства, но и в дальнейшей жизни, однако влияние этих нарушений на течение ВПС не оценивалось.

Отсутствует достоверная информация о распространенности сочетанных пороков сердца и почек, их структуре, роли генетических и других факторов риска их развития и прогрессирования. Нет исследований, в которых бы комплексно изучались взаимоотношения сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у детей с пороками сердца и почек. Не разработана также концепция наблюдения подобной категории пациентов: нерешенной проблемой является хирургическое лечение, а также подходы к медикаментозной коррекции сочетанных ВПС и ВПРП.

Учитывая вышеизложенное, тема диссертационной работы Первуниной Т.М., основанной на общении многолетнего опыта работы с данной группой пациентов, и посвященной комплексному решению проблемы кардиоренальных взаимоотношений при сочетанных пороках сердца и почек, а также разработке на основе этого исследования алгоритмов диагностики, критериев прогноза и персонифицированного подхода к лечению, является своевременной и актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Автором предпринят комплексный подход к исследуемой проблеме. Впервые изучена распространенность и структура сочетанной патологии сердечно-сосудистой и мочеполовой системы у детей. Установлена более высокая распространенность сочетанных ВПС и ВПРП по сравнению с изолированными вследствие нарушений общих механизмов кардиомиогенеза и нефрогенеза в результате воздействия различных факторов риска.

В ходе работы проведена оценка влияния неблагоприятных медико-социальных факторов перинатального периода, а также генетических факторов на развитие сочетанных врожденных пороков сердца и почек. Новый подход был продемонстрирован при изучении роли генетических факторов в формировании сочетанных пороков развития. Так, наряду с известными аномалиями хромосом, у 20% обследованных выявлены микроструктурные аномалии, подтвердившие их важную роль в формировании сочетанных пороков дисэмбриогенеза.

Автором получены новые данные об особенностях клинического течения и динамике лабораторных показателей у пациентов с сочетанными пороками сердца и почек. Автором установлены повышенные показатели коэффициента де Ритиса, как маркера миокардиальной дисфункции у детей с изолированными пороками сердца и сочетанными пороками сердца и почек, в отличие от пациентов с изолированными пороками почек.

Получены новые данные о кардиоренальных взаимоотношениях и фетальном программировании у детей с изолированными и сочетанными

пороками, рожденных с задержкой внутриутробного развития и массой < 2, кг.

Проанализировано влияние хирургического лечения на ряд лабораторных показателей и показателей функционального состояния почек у детей с ВПС. Установлено, что скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину, позволяет четко оценить тяжесть и прогноз развития почечных и сердечно-сосудистых рисков, а повышение содержания липокалина может быть использовано, как ранний предиктивный маркер острого повреждения почек.

В работе впервые проанализирована эффективность проводимой терапии пациентам, в зависимости от характера пороков и наличия осложнений и установлено, что существенный прогресс в лечении может обеспечить персонализированный подход, основанный на антенатальной диагностике и оценке факторов риска.

Практическая значимость работы. Комплексный и всесторонний анализ изучаемой проблемы определили значимость работы Первуниной Т.М. для медицинской науки и практики. Автором разработан и внедрен персонализированный комплексный подход к диагностике, родоразрешению и ведению детей с сочетанными ВПС и ВПП, что позволило снизить младенческую смертность и вероятность развития инвалидизирующих осложнений вследствие прогрессирования поражений сердца и почек. Практическое здравоохранение получило достоверную информацию о распространенности кардио-ренального синдрома, что повысит информированность детских кардиологов и нефрологов в отношении необходимости углубленной диагностики и динамического наблюдения пациентов с пороками сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.

В результате проведенного исследования получены новые данные о клинических, инструментальных и лабораторных маркерах изолированных и сочетанных врожденных пороков сердца и почек. Важным итогом работы является разработка антенатальных факторов риска изолированных и сочетанных пороков моче-половой и сердечно-сосудистой систем, наиболее значимыми из которых являются макро и микро структурные хромосомные аномалии, заболевания родителей и течение беременности. Перинатологи и неонатологи получили очень ценную информацию о фетальном программировании сочетанных пороков развития сердца и почек на основе глубокого анализа факторов риска у детей, рожденных с низкой массой тела и задержкой внутриутробного развития.

Представленный опыт оценки функционального состояния почек после кардиохирургических вмешательств у детей с сочетанными пороками

развития с применением цистатина позволяет лучше контролировать течение послеоперационного периода и (также как и определение липокалина), выявлять в ранние сроки повреждение почек. Эти показатели позволяют лучше контролировать развитие «кардиоваскулярных событий» и предупреждать их прогрессирование.

Автором предложен алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными пороками на основе полногеномного цитогенетического анализа, который позволит осуществить диагностику микроструктурных аномалий хромосом. Несомненный интерес для медицинской науки и практики представляют разработанные модели риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности и хронической болезни почек у детей с сочетанными пороками развития и прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургического лечения на основе мониторинга содержания цистатина С и липокалина в сыворотке крови.

В результате проведенной работы организаторам здравоохранения, акушерам, перинатологам, педиатрам, детским кардиологам и кардиохирургам, нефрологам и урологам представлена разработанная, внедренная и апробированная модель персонализированного подхода к наблюдению детей с сочетанными пороками развития сердца и почек, оценена ее эффективность в сравнении с ведением детей в соответствии со стандартными протоколами.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений (в исследование включено 529 детей с пороками и 30 детей контрольной группы), использованием современных высокоинформативных методов исследования (медико-статистических, клинико-лабораторных и генетических, а также метода организационного моделирования), непосредственным участием автора в получении и анализе клинических данных. Достоверность полученных результатов по распространенности и структуре кардиоренального синдрома подтверждается объемом анализируемой выборки (125 000 амбулаторных карт приема детей; 4 300 медицинских карт стационарного больного и 445 протоколов патологоанатомического вскрытия).

Статистическая обработка с использованием большого пакета современных программ делает основные положения и выводы диссертации обоснованными и достоверными.

Основные результаты работы опубликованы в 54 печатных работах, в том числе 26 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых

научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследования опубликованы в виде 4 статей в зарубежных журналах, входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science, 2 глав в монографиях и 2 учебно-методических пособий. Автором также получено «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ». Положения работы широко обсуждены на Российских и Международных Конгрессах и конференциях.

Общая характеристика работы. Работа изложена в традиционном стиле, содержит введение, 8 глав, выводы, практические рекомендации, приложение, иллюстрирована 49 рисунками и 70 таблицами, клиническими примерами. Список литературы состоит из 109 отечественных и 385 иностранных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность и степень разработанности темы, методологию и методы исследования. Цель сформулирована корректно, задачи соответствуют поставленной цели.

В главе 1 представлен аналитический обзор, в котором всесторонне освещены известные данные литературы о пороках развития сердца и почек изолированных и сочетанных, представлены различные (нередко противоречивые) взгляды на проблему. Глубоко проанализированы литературные источники о кардиоренальных взаимоотношениях, фетальном программировании, персонифицированной медицине.

В главе 2 «Материалы и методы» исходя из поставленной цели и запланированных задач, диссертантом построен дизайн исследования. Автор дает характеристику включенных в исследование пациентов, описание методик, принципы оценки результатов наблюдения. Детально описаны методы статистического анализа результатов, спектр которых свидетельствует о владении автором методами современной медицинской статистики. В целом следует отметить, что выбранные методы адекватны, современны для решения поставленной цели и задач.

В главах 3-7 изложены результаты собственного исследования. Изучена распространенность и структура кардио-ренального синдрома у 126.524 детей по данным амбулаторных карт приема консультативно-диагностического центра Санкт-Петербурга. Установлена более высокая распространенность и структура сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у пациентов с кардиопатиями и нефропатиями.

Представлена детальная картина клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов и изолированными и сочетанными пороками сердца и почек, а также при отдельных вариантах

пороков. Отдельно исследован вопрос о динамике лабораторных показателей после кардиохирургических операций, причем получены ценные данные о возможностях применения в мониторинговании цистатина и липокалина.

Проанализированы эхокардиографические и электрокардиографические показатели с учетом возраста пациентов. Обстоятельно проанализирован наиболее частый кардиальный симптом у пациентов с кардиоренальным синдромом – нарушения ритма и проводимости. Выделены антенатальные факторы риска развития сочетанных пороков сердца и почек. Показана роль генетического тестирования у детей с сочетанными пороками в возможности выявления аномалий хромосом, в том числе микроструктурных.

Обстоятельно изучен вопрос о хирургическом лечении 89 детей с сочетанием ВПС и ВПРП. Кардиохирургические операции выполнены у 78,7% пациентов анализируемой группы (радикальная операция – 75%, у остальных этапное лечение в 2 и 3 этапа). У некоторых пациентов комплексная терапия включала имплантацию электрокардиостимулятора, кардиовертер-дефибриллятора, а также трансплантацию сердца. Урологические операции выполнены у 38,2% пациентов. 28 из 89 (31,5%) детей были оперированы на сердце, почках и мочевых путях.

В заключении автор коротко излагает полученные результаты, сопоставляет их с данными литературных источников интерпретирует их и делать выводы. **Выводы** диссертации соответствуют поставленной цели и задачам, логичны и обоснованы. **Практические рекомендации** содержат все необходимые сведения для реализации основных положений и выводов работы на практике. **Автореферат** отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы к использованию при обучении студентов и клинических ординаторов по специальности «Педиатрия». Схемы принятия решений о риске развития и прогрессирования сердечной недостаточности, хронической болезни почек и осложнений после кардиохирургического лечения могут быть рекомендованы к внедрению в практическую деятельность врачей, оказывающих помощь детям с пороками развития.

Степень личного участия в получении результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора заключалось в формулировке цели и задач, разработке дизайна исследования, курации большинства пациентов включенных в исследование, анализе результатов, в том числе в статистической обработке, написании статей и глав в монографиях по теме

работы, ее представлении на ведущих российских и международных конгрессах, внедрение в практику результатов диссертации.

Соответствие диссертации заявленным специальностям.

Диссертация полностью соответствует заявленным шифрам специальностей: 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Работа имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение. В плане дискуссии хотелось бы получить ответ Татьяны Михайловны на следующие вопросы:

1. Принципиальная взаимосвязь пороков развития с наследственной предрасположенностью, течением антенатального периода и факторами, относящимися непосредственно к ребенку известна. Какие факторы риска сочетанных пороков сердца и почек установлены в Вашей работе и отличаются ли они из известных факторов риска ВПС?

2. Какова нозологическая структура кардио-ренального синдрома у госпитализированных больных и какова представленность в ней сочетанных врожденных пороков сердца и почек?

3. Какие нарушения морфо-функционального состояния почек выявлялись в ходе проспективного исследования у детей с изолированными ВПС, осложненными III-IV ФК сердечной недостаточности и какие изменения ССС регистрировались у детей с ВПРП с нарушением функции почек?

4. Почему при оценке эффективности персонализированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек в качестве одного из ведущих факторов риска прогрессирования сердечной недостаточности был выбран пузырно-мочеточниковый рефлюкс?

Заключение. Диссертационная работа Первуниной Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей», представленная в диссертационный совет Д 208.054.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, является законченной научно-квалификационной работой, совокупность основных положений и выводов которой представляет разработку крупной научной проблемы педиатрии и кардиологии по установлению характера кардиоренальных взаимоотношений при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек у детей для оптимизации подходов к наблюдению пациентов и совершенствованию лечебной тактики.

Диссертация имеет внутреннее единство, содержит совокупность как теоретических, так и практических разработок, которые имеют большое значение для теории и практики медицины, свидетельствуют о личном вкладе автора в науку. Внушительный объем клинического материала, тщательный выбор методик исследования, корректный статистический анализ полученных результатов, соответствие основных результатов и выводов диссертации цели и задачам исследования, доказывают достоверность положений и выводов диссертации. В диссертации имеются сведения о внедрении полученных результатов и предложения по реализации и использованию научных положений и выводов диссертации.

Диссертационная работа Первуниной Т.М. полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.06.2016 г. № 335). Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология.

Директор медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», доктор медицинских наук (научная специальность 14.01.08 – педиатрия), профессор, член–корреспондент



Балуйкова Лариса Александровна

430005, г. Саранск, Республика Мордовия, ул. Большевикская, д. 68
Телефон: +7 (8342) 233755 Электронная почта: dep-general@adm.mrsu.ru

19.11.2019



Ученый секретарь
И. А. Федотов

11.11.19 Судов М.М.