

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного университета Обрезана Андрея Григорьевича на диссертационную работу Первуниной Татьяны Михайловны на тему «Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Многогранные связи и взаимоотношения между сердечно-сосудистой и мочевыделительной системами привели на конференции под патронажем ADQI в Венеции в 2008 году к приему согласительного документа о кардиоренальном синдроме. Особые взаимоотношения миокардиальной и почечной функций подтверждаются многочисленными современными данными. Регистр JCARE-CARD (Япония): в когорте пациентов с хронической болезнью почек основная причина для экстренной госпитализации – острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Регистр ADHERE (США): у 30% госпитализированных больных с острой сердечной недостаточностью имела место хроническая болезнь почек и концентрация креатинина плазмы была выше 2 мг/дл. Ранняя диагностика кардиальной и почечной дисфункций, стратификация пациентов в группы риска формирования кардиоренального синдрома является значимой проблемой сегодняшнего дня. Основы здоровья взрослого населения формируются в детском и подростковом возрасте, поэтому состоянию здоровья детей, а именно сердечной и почечной функций сегодня уделяется самое пристальное внимание.

Врожденные пороки развития представляют серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с их весомым вкладом в детскую смертность, заболеваемость, инвалидизацию и ухудшение качества жизни, причем пороки сердца и почек во всех регистрах относятся к наиболее распространенным. Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения (2010 г.) рекомендует проведение научных исследований по профилактике и укреплению здоровья детей с пороками развития, а также в области этиологии, диагностики.

Мета-анализ значительного количества исследований показывает убедительный рост частоты врожденных пороков сердца и возрастание количества сложных и комбинированных пороков.

Успехи хирургической реконструкции ВПС в детском возрасте, последующее кардиологическое сопровождение привели к значительному увеличению продолжительности жизни. В Канаде на 1 000 взрослого населения 4 имеют ВПС, что, естественно, ставит задачи разработки стратегии лечения лиц с оперированными пороками.

В соответствии с вышеизложенным, сформулированные в работе цель и задачи диссертационного исследования, бесспорно, представляются актуальными и обоснованными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность и достоверность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором, базируется на изучение репрезентативной выборке пациентов (529 детей с пороками и 30 детей группы сравнения практически здоровых детей; для ретроспективного исследования проанализировано большое количество медицинской документации: более 120 000 амбулаторных карт приема детей;

более 4 000 медицинских карт стационарного больного; более 400 протоколов патологоанатомического вскрытия).

Описание данных исследования с применением современных подходов к диагностике и выбору лечебной тактики на основании научно-медицинского уровня специалистов и высокой квалификации клиники представляется убедительным.

Достоверность полученной информации подтверждает многосторонний статистический анализ данных, проведенный при помощи пакета разнообразных современных математических программ, повышающих точность и снижающих субъективность полученных результатов.

Основные положения диссертационной работы отражены в опубликованных 54 печатных работах, из них 26 — полнотекстовые статьи, опубликованные в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 4 статьи в зарубежных журналах, входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science; 2 главы в монографиях; 2 учебно-методических пособиях. Получено «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ».

Полученные автором результаты сопоставляются с данными отечественной и зарубежной литературы.

Результаты диссертационной работы доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и дает достаточно точное представление о работе.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что рецензируемая работа выполнена в рамках доказательной медицины и имеет высокую степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования несомненная и связана с тем, что диссертационная работа Первуниной Т.М. охватывает широкий спектр проблем кардиоренальных взаимоотношений у детей — от трудностей пренатальной диагностики, оценки факторов фетального программирования, которые в том числе определяют прогностическую значимость данной патологии, определения особенностей клинического течения, до анализа и разработки персонализированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек.

Преимуществом данной работы является анализ большого количества клинического материала и медицинских документов, который позволил автору впервые в нашей стране показать распространенность и структуру кардиоренального синдрома у детей; распространенность и структуру сочетанных поражений сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в группах пациентов с врожденными пороками сердца и мочеполовой систем.

В исследовании впервые представлены данные о влиянии неблагоприятных медико-социальных факторов антенатального периода, здоровья родителей на развитие сочетанных врожденных пороков сердца и почек и выделены наиболее значимые факторы влияния — наследственно обусловленные, ассоциированные с антенатальным периодом и относящиеся к непосредственному развитию ребенка.

Получены новые данные о кардиоренальных взаимоотношениях у детей с изолированными и сочетанными пороками сердца и почек, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

Автором получены новые сведения о значении генетических факторов в формировании сочетанных пороков сердца и почек у детей.

К достоинствам работы следует отнести разработанную оригинальную модель персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек, позволяющую оказывать своевременную и эффективную помощь пациентам с сочетанными пороками, значимо снижая частоту прогрессирования сердечной недостаточности, предотвращая прогрессирование хронической болезни почек, и соответственно, к снижению младенческой смертности.

Практическая значимость результатов исследования

Значимость полученных автором результатов заключается в том, что они существенно дополняют и расширяют представление об особенностях течения патологии сердца и почек при их сочетании.

В научной работе Первуниной Т.М. представлена информация для практического здравоохранения о распространенности кардиоренального синдрома у детей, позволяющая разработать систему профилактических мероприятий и динамического наблюдения пациентов.

Выявленные и предложенные автором критерии включения детей в группу риска сочетанных пороков развития сердца и почек, позволяют выделить группы пациентов, нуждающихся в дополнительных усилиях специалистов, оценке дополнительных клинико-лабораторных показателей до этапа оказания специализированной или высокотехнологичной помощи.

Диссертантом разработана математическая модель риска развития и прогрессирования функционального класса сердечной недостаточности и хронической болезни почек у детей с сочетанными пороками сердца и почек.

Созданы специальные схемы для прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде кардиохирургического лечения детей с сочетанными пороками сердца и почек.

Автором разработан и применен на практике персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек.

Соответствие диссертации заявленным специальностям

Диссертация по Номенклатуре специальностей научных работников (Приказ Министерства образования и науки РФ от 10.01.2012 г. № 5) полностью соответствует заявленным шифрам специальностей.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Диссертантом избраны и обоснованы методология, программа и дизайн исследования, сформулированы цель, задачи, проанализирован значительный объем литературы. Автор курировала большинство пациентов, включенных в исследование. Автором проведен анализ полученных результатов. Диссертанту принадлежит ведущая роль в написании статей, подготовке докладов и выступлениях на международных и российских конгрессах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Первуниной Татьяны Михайловны может служить основой для формирования программ ранней диагностики и маршрутизации ребенка с сочетанной врожденной патологией сердца и почек на уровне родовспомогательных учреждений, протоколов стационарного и амбулаторного наблюдения пациентов.

Целесообразно внедрение в широкую клиническую практику кардиологических, кардиохирургических, перинатальных учреждений результатов исследования, представленных в диссертационной работе Первуниной Т.М.

Также материалы, полученные в ходе исследования, могут быть использованы в образовательной деятельности ВУЗов для студентов, клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации врачей–педиатров, детских кардиологов и нефрологов.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Первуниной Т.М. имеет классический вид изложения материалов и состоит из введения, 8 глав, включая обзор литературы и обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который содержит 494 источников, из них 109 отечественных и 385 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 286 страницах, иллюстрирована 49 рисунками, 70 таблицами и 4 клиническими наблюдениями.

Во *введении* автором обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, изложены данные об апробации работы и внедрении результатов данного исследования в практику.

Цель исследования соответствует теме работы, а сформулированные автором 8 задач раскрывают изложение материала и его анализ.

Глава I «Обзор литературы», имеет 5 подразделов, в которых системно и проблемно проанализированы 494 источника. Изученные литературные источники свидетельствуют о достаточной информационной проработке исследования; позволили выявить проблемную ситуацию и всесторонне ее рассмотреть. Выявлено, что многие аспекты анализируемой проблемы комплексно не исследовались. По дискуссионным проблемам автором высказывается собственная точка зрения.

Вторая глава «Материал и методы исследования» включает в себя клиническую характеристику обследованных групп (529 детей) и дизайн исследования. Следует подчеркнуть тщательность проработки дизайна иссле-

дования с описанием основных этапов исследования, методов и способов обработки полученных результатов. Детально отражены методы инструментальной и лабораторной диагностики. Изучение диссертационной работы подтверждает четкое следование плану исследования.

В *третьей главе* «Кардиоренальные взаимоотношения у детей Санкт-Петербурга» представлены данные о распространенности, структуре кардиоренального синдрома в детской популяции мегаполиса, в группах кардиологических и нефрологических больных, анализируется секционный материал.

В работе показана высокая частота нарушений ритма и проводимости у пациентов с кардиоренальным синдромом, которая автором объясняется сочетанным воздействием врожденных и приобретенных факторов, которые могут иметь различные механизмы на рецепторы в сердце, сосудах и почках и, соответственно, изменяя объем жидкости, сосудистый тонус, инотропию и сердечный выброс.

Следует отметить, что полученные данные не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе.

В *четвертой главе* «Особенности клинических и эхокардиологических показателей пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек. Оценка факторов фетального программирования» представлена обстоятельная характеристика 3 групп пациентов – с врожденными пороками сердца, врожденными пороками почек, сочетанными пороками сердца и почек и группы сравнения здоровых детей. Приводится анализ ЭКГ и ЭКГ-мониторирования, распространенность и характер различных нарушений ритма. Основные электрографические показатели рассматриваются в различных возрастных группах.

Все заключения убедительно подтверждены разнообразными современными методами статистики и графиками. Большой интерес вызывает оригинальный раздел «Оценка факторов фетального программирования». Выделены признаки, имеющие связь с развитием сочетанных пороков сердца и почек – факторы наследственной обусловленности, ассоциированные с анте-

натальным периодом и относящиеся к непосредственному развитию ребенка, что позволяет формировать группы риска.

В *пятой главе* «Особенности лабораторных показателей детей с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек» приведена характеристика детей исследованных групп. Аналогичные исследования у детей с сочетанными пороками развития проведены впервые. Впервые лабораторные показатели изучены и сопоставлены при различных вариантах пороков.

Особую значимость имеет раздел работы, в котором анализируется влияние оперативного лечения на динамику концентраций цистатина и липокалина и сопоставления этих результатов с рутинными методами оценки функционального состояния почек (креатинин, мочевины).

В *шестой главе* «Генетическое обследование пациентов с пороками развития сердца и почек. Структура кардиоренальных взаимоотношений» впервые представлен материал о результатах генетического обследования детей с сочетанными пороками сердца и почек. Получены важные результаты как теоретические, так и практического применения. Приведенные в главе выписки из историй болезни наглядно подтверждают уровень обследования, полученные результаты и их клиническую интерпретацию.

Седьмая глава «Принципы терапии и персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками развития сердца и почек» имеет 2 раздела. В первом разделе обстоятельно анализируется лечение детей сочетанными врожденными пороками сердца и почек. Во втором разделе представлен впервые разработанный и внедренный автором персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек. Все этапы обстоятельно обсуждаются. В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение. Безусловно, данный раздел имеет серьезное теоретическое и практическое значение.

В «Обсуждении полученных результатов» автор кратко излагает и анализирует результаты проведенного исследования, сопоставляя их с данными, приведенными в литературных источниках.

Полученные выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют задачам исследования. В них четко и подробно сформулированы все выявленные в работе научные результаты, практическое применение которых доступно отражено в разделе практических рекомендаций. Таким образом, данная научная работа представляется целостной и законченной.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, отражает содержание работы в полном объеме. Содержание автореферата и научных публикаций соответствует основным положениям диссертации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний, способных снизить ценность рецензируемой работы, нет. На отдельные ошибки и опечатки в диссертации указано автору в ходе рецензирования работы.

При рецензировании работы возник ряд *вопросов* в порядке дискуссии:

1. Как Вы считаете, базируясь на полученных Вами результатах, какие меры профилактики целесообразно использовать для предотвращения возможных осложнений со стороны почек (хронической болезни почек) при сердечной недостаточности, связанной с наличием изолированного комбинированного ВПС (дополнительные лабораторные, генетические, инструментальные тесты)?
2. Основываясь на данных проведенного исследования, какую тактику коррекции диуретической терапии можно порекомендовать у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и развитием кардиоренального синдрома?

3. Какие доступные в Российской Федерации маркеры повреждения почек (гломерулярного и тубулярного повреждения) целесообразно и с какой кратностью определять у пациентов с ВПС, при котором возможна только паллиативная операция.
4. Каковы, по Вашему мнению, вероятные отличия острых и хронических ренокардиальных и кардиоренальных синдромов у взрослых и у детей.

Вместе с тем, высказанные вопросы ни в коей мере не снижают научно–практической значимости диссертации.

К несомненным достоинствам диссертации необходимо отнести высокий методический уровень работы; большой объем разработанного материала; тщательность и глубину проработки материала, поданного, в том числе, с позиций сравнительного анализа показателей.

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 законченным научно–квалификационным исследованием, которое по совокупности полученных результатов и разработанных положений может быть квалифицировано как работа, в которой содержится решение крупной научной проблемы, касающейся новых теоретических и практических подходов кардиоренальных взаимоотношений при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей, что имеет важное значение для педиатрии и детской кардиологии.

Представленная 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 ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского
Государственного университета
доктор медицинских наук, профессор



Обрезан Андрей Григорьевич

199034 г. Санкт-Петербург,
Университетская набережная, д. 7/9
+7 (812) 328-20-00
spbu@spbu.ru

Личную подпись

Обрезан Андрей Григорьевич



Краснова Е.П.
02.12.2019