

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Сафиной Асии Ильдусовны на диссертационную работу Первуниной
Татьяны Михайловны «Кардиоренальные взаимоотношения при
изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей»,
представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальностям: 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертации

Концепция кардиоренального синдрома, принятая в настоящее время и активно разрабатываемая, основана на особых связях сердца и почек – совместная регуляция сосудистого тонуса, внутрисосудистый гомеостаз объема, эндокринные функции с взаимозависимыми физиологическими гормональными действиями. Особые связи сердца и почек находят убедительные подтверждения: дети с хронической болезнью почек, получающие заместительную терапию диализом или после трансплантации почки, наиболее часто умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. У детей кардиоренальные взаимоотношения ранее не исследовались.

Врожденные пороки развития относятся к числу одной из самых актуальных проблем клинической и социальной медицины и являются важнейшей причиной смертности в детском возрасте, хронических заболеваний и инвалидности, что подтверждено в Докладе Всемирной ассамблеи здравоохранения о врожденных пороках (2010). Врожденные пороки развития сердца и почек не только относятся к наиболее распространенным аномалиям, но и имеют отчетливую динамику увеличения распространенности их в популяции и изменение структуры пороков, как в отечественных, так и в международных Регистрах.

Мало изученной и достаточно противоречивой является проблема сочетанных пороков сердца и почек: распространенность, наличие или отсутствие связи между отдельными пороками сердца и почек; причины сочетанных пороков, роль генетических факторов. Комплексно проблема сочетанных пороков не изучалась.

Таким образом, диссертация Первуниной Т.М. имеет чрезвычайно важное медико–социальное значение, является актуальным, перспективным и востребованным исследованием, как с теоретической точки зрения, так и с позиции клинической практики.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Первуниной Т.М. несомненна.

Автор впервые изучила распространенность и структуру кардиоренального синдрома у детей, обратившихся в медицинские учреждения, и оценила распространенность и структуру сочетанных поражений сердечно–сосудистой и мочевыделительной систем у детей с заболеваниями и пороками этих систем.

Автор выделила неблагоприятные медико–социальные факторы антенатального периода, здоровья родителей, имеющие связь с развитием сочетанных врожденных пороков сердца и почек у детей, отметив наиболее значимые из них, и представила особенности клинического течения заболевания и лабораторных показателей у пациентов этой группы.

Автор представила особенности кардиоренальных взаимоотношений у детей с изолированными и сочетанными пороками, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2500 г.

Автор представила новые данные о значении генетических факторов в формировании сочетанных пороков развития сердца и почек.

Автор разработала прогностические модели риска хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек и осложнений после кардиохирургического лечения.

Автор разработала модель персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными пороками сердца и почек.

Достоверность полученных результатов

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлены:

Во-первых, разносторонним и детальным анализом состояния проблемы, многоплановостью работы и большим объемом исследований.

Во-вторых, автором проведено углубленное обследование на репрезентативном по объему материале, что является достаточным для адекватного статистического анализа.

Клиническая группа составила 529 детей с пороками и группы сравнения (30 практически здоровых детей).

Ретроспективному исследованию подвергнуты 126 000 амбулаторных карт приема пациентов, 4 000 медицинских карт стационарного больного и 445 протоколов патолого–анатомических вскрытий.

В-третьих, клиническое исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. В работе применен комплекс лабораторных и инструментальных исследований, выполненных на современном оборудовании с использованием современных методик.

В-четвертых, обработка полученных данных проводилась с использованием тщательно подобранных прикладных программ статистической обработки, повышающих точность и снижающих субъективность полученных результатов.

В-пятых, полученные автором результаты сопоставляются с данными отечественной и зарубежной литературы.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

подтверждается четкой постановкой цели и задач исследования, статистической репрезентативностью выборочной совокупности, глубоким анализом обширного фактического материала с использованием адекватных методик математико–статистической обработки.

Результаты исследования Первуниной Т.М. подробно представлены на международных и национальных конгрессах, съездах и конференциях в виде устных и постерных докладов (7 международных конгрессы, 24 Всероссийские конференции, в том числе с международным участием).

Следует отметить высокую публикационную активность автора. Число научных публикаций по теме диссертации 54, из них 26 в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» ВАК РФ, 4 статьи в зарубежных журналах, входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science; 2 главы в монографиях; 2 учебно–методических пособиях; «Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ». Импакт–фактор журналов, в которых опубликованы материалы диссертации составляет 23,13.

Вышеизложенное, подтверждает высокую степень обоснованности и достоверности каждого научного положения, выводов, заключений, сформулированных в диссертации.

Практическая значимость результатов исследования определяется тем, что органы практического здравоохранения получили информацию о распространенности и структуре кардиоренального синдрома.

Автор разработал критерии включения в группу риска сочетанных пороков развития сердца и почек и критерии стратификации риска.

Автор выделил признаки, которые позволяют предположить наличие сочетанных пороков у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития и с массой тела менее 2 500 г.

Автор представила алгоритм генетического обследования пациентов с сочетанными пороками сердца и почек.

Проведенный анализ оценки содержания цистатина и липокалина и скорости клубочковой фильтрации по цистатину после кардиохирургического вмешательства позволил использовать эти показатели в качестве ранних высоко чувствительных предикторов риска острого повреждения почек и оценки снижения частоты «кардиоваскулярных событий».

Автор разработал прогностические модели риска прогрессирования поражения сердца и почек и осложнений после кардиохирургических вмешательств.

Эффективность методологии разработанного и примененного на практике персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек подтверждается снижением частоты прогрессирования сердечной недостаточности, прогрессирования хронической болезни почек и снижением младенческой смертности.

Личный вклад автора

Автор участвовала на всех этапах диссертационного исследования: анализ литературных источников, формулирование цели и задач исследования, разработка методологии и дизайна, формирование базы данных, непосредственная курация большинства пациентов, включенных в исследуемую группу. Автором проведен анализ полученных результатов, в том числе принимала участие в статистической обработке материала исследований. Автору принадлежит ведущая роль в подготовке публикаций к печати (статьи, главы в монографиях, учебно–методические пособия, тезисы) и докладов и постеров на конгрессах и конференциях.

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: 14.01.08 – педиатрия и 14.01.05 – кардиология.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Выполненная работа Первуниной Т.М. намечает продолжение и развитие исследования по следующим направлениям: сочетанные пороки развития сердца и почек – фетальное программирование и минимизация последствий; полногеномный высокоразрешающий цитогенетический анализ у детей с сочетанными пороками при различных аномалиях; персонифицированный подход к лечению детей с сочетанными и изолированными пороками.

Результаты диссертационного исследования Первуниной Т.М. целесообразно включить в образовательную деятельность для студентов педиатрических факультетов, в программы последипломного обучения – при первичной специализации клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации врачей–педиатров, детских кардиологов и нефрологов.

Изученные особенности клинических, лабораторных и инструментальных показателей; алгоритмы диагностики; схемы принятия решений о риске развития и прогрессирования сердечной недостаточности, хронической болезни почек и осложнений после кардиохирургического лечения; персонифицированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек рекомендованы к широкому внедрению в практическую деятельность врачей–педиатров, детских кардиологов и нефрологов учреждений здравоохранения.

Оценка содержания и оформления диссертаций

Диссертационная работа Первуниной Т.М. построена по традиционному принципу и оформлена в соответствии с требованиями ВАК; изложена на 286 страницах, содержит 49 рисунков, 70 таблиц и 4 клинических наблюдения; состоит из введения, 8 глав, включая обзор

литературы и обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который содержит 494 источника, из них 109 отечественных и 385 зарубежных авторов.

Во **введении** представлена актуальность исследуемой проблемы, степени разработанности темы, обоснованы цель и задачи исследования, приведены сведения о научной новизне и практической значимости работы, апробации и внедрении результатов работы в практику, представлены основные положения, выносимые на защиту,

Четко сформулирована цель исследования, соответствующая теме диссертационной работы. Для достижения поставленной цели были поставлены 8 задач, которые отражают основное содержание диссертации.

Глава 1. **«Обзор литературы»**. Обзор литературы начинается с глубокого исторического экскурса и завершается анализом современных данных. Глава имеет 5 подразделов, освещающих все аспекты изучаемой: кардиоренальные взаимоотношения; врожденные пороки развития как самостоятельная педиатрическая проблема; пороки развития сердца и почек изолированные, сочетанные и синдромные; фетальное программирование; кардиоренальный синдром; персонифицированная медицина. Каждый из разделов обзора всесторонне рассмотрен, по приводимым противоречивым данным автор высказывает свою точку зрения. Большой интерес представляют разделы врожденные пороки развития почек, сочетанные пороки развития сердца и почек и синдромы с сочетанными пороками сердца и почек, в которых представлена информация о синдромах и генетических мутациях, ассоциированных с пороками развития мочевого тракта. Представляется, что данная информация важна для практической деятельности педиатров и детских нефрологов.

В целом обзор свидетельствует о высокой эрудиции автора, глубокой информационной проработке, что позволило обосновано и логично сформулировать цель и задачи исследования; изложен корректно, читается с интересом.

Глава 2 **«Материал и методы исследования»**. Организация исследования, этап и дизайн, информированное согласие утверждены локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России перед началом исследования. Утверждены критерии включения в исследование, критерии исключения и прекращение исследования. В главе освещены 2 этапа – ретроспективное и проспективное исследования. Обстоятельно анализируются 3 клинические группы (529 детей). Гендерные различия между исследуемыми группами не имели статистически значимых различий. Хотелось бы подчеркнуть тщательность проработки дизайна исследования и его высокий методологический уровень с описанием основных этапов исследования, методов и способов обработки полученных результатов. Описано применение методов инструментальной и лабораторной диагностики. Выбор методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического и нефрологического профиля.

Для анализа полученных данных использован комплекс современных методов статистической обработки с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 10; непараметрических критериев (Манна–Уитни, Вилкоксона); коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Моделирование оценки рисков классов для показателей по выходу за норму выполнялось с использованием дерева классификаций. Проведенный анализ во всех сформированных группах позволил осуществить организационное моделирование (описание схемы, функции, системы взаимодействия), предложить факторы риска нарушений кардиоренальных взаимоотношений для пороков развития сердца и почек и разработать программу персонализированного подхода к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек. Диссертационная работа соответствует дизайну исследования.

Глава 3. **«Кардиоренальные взаимоотношения у детей Санкт–Петербурга»**. Ретроспективный анализ проведен в 3 этапа. На первом этапе

впервые в мировой практике приведены данные о распространенности, структуре кардиоренального синдрома у детей Санкт–Петербурга по обращаемости в лечебно–профилактическое учреждение более 126 000 детей. У пациентов с кардиоренальным синдромом проанализирована структура заболеваний сердечно–сосудистой и мочевыделительной систем. На втором этапе изучены распространенность и структура кардиоренального синдрома у 4 300 пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом и нефрологическом отделениях стационара. На третьем этапе проанализирован секционный материал – 186 протоколов вскрытий детей с врожденными пороками развития почек, из них у 64 имели место и врожденные пороки сердца.

Этот раздел диссертации отражен в публикациях в журналах «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского и «Нефрология» и хорошо знаком педиатрам и нефрологам.

Глава 4. «Особенности клинических и эхокардиологических показателей пациентов с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек. Оценка факторов фетального программирования» представляет большой практический интерес.

В проспективном анализе обстоятельно анализируются 3 клинические группы (529 детей): врожденный порок сердца, врожденный порок почек и сочетанные пороки сердца и почек. Гендерные различия между исследуемыми группами не имели статистически значимых различий. Оцениваются распределение по возрастным группам, масса и длина тела при рождении, физическое развитие, длительность грудного вскармливания, срок диагностики и структура пороков сердца и почек.

Приводятся основные эхокардиографические и электрокардиографические показатели в различных возрастных группах. Из нарушений ритма и проводимости наиболее частыми видами аритмий была вегетативная дисфункция синусового узла, которые отмечены у 31% детей с изолированными ВПС, носили транзиторный характер и нивелировались

после пробы с физической нагрузкой. При изолированных пороках почек нарушения ритма и проводимости наблюдались реже, чем у детей с ВПС (11%).

Особое внимание уделено группе детей с сочетанными пороками. Более половины пациентов имели сложные ВПС и сложные ВПРП. Всем детям этой группы проведена кардиохирургическая коррекция ВПС. 68,5% детей этой группы имели функциональный класс недостаточности кровообращения II и выше.

Нарушения ритма и проводимости характеризуются более редкой регистрацией вегетативной дисфункции синусового узла (10,1%), что автор объясняет значительно большим удельным весом в этой группе детей младшей возрастной группы.

Из патологии мочевой системы преобладали пиелонефрит и инфекция мочевых путей и пузырно–мочеточниковый рефлюкс.

Автор приводит результаты изучения образцов мочи, испражнений и мочевых катетеров у детей с сочетанными пороками сердца и почек после хирургической коррекции ВПС для оценки влияния катетеризации мочевых путей на инфицирование мочевых путей. На внутренней поверхности мочевых катетеров выявлены разные формы микробных сообществ (колонии и биопленки), причем впервые обнаружены актиноподобные микроорганизмы, аналогичные актиномицетам, что позволило высказать мнение о возможности инфицирования условно патогенной флорой пациента, которая может приобрести в последующем патогенные свойства.

Большой интерес вызывает раздел оценки факторов фетального программирования. При скрупулезном анализе оценки состояния здоровья матерей и отцов детей с врожденными пороками сердца и почек выделены и ранжированы наиболее значимые заболевания родителей, течение беременности.

Кроме того, факторы влияния на фетальное программирование были оценены у 62 детей с сочетанными пороками сердца и почек и рожденных с

задержкой внутриутробного развития и с малой массой тела менее 2.500 г. При многофакторном анализе Первунина Т.М. выделила у них 12 признаков, имеющих связь с развитием пороков, среди которых факторы наследственной обусловленности, факторы, ассоциированные с антенатальным периодом и факторы, относящиеся к непосредственному развитию ребенка.

Самая короткая продолжительность грудного вскармливания в группе детей с задержкой внутриутробного развития и сочетанными пороками сердца и почек, которая была установлена в ходе выполнения диссертационной работы, предполагает интересное продолжение изучения данной реальности – могут ли нарушения питания в ближайшие месяцы после рождения закрепить эпигенетические модификации фетального программирования.

Глава 5. «Особенности лабораторных показателей детей с врожденными пороками сердца, почек и сочетанными пороками сердца и почек». Тщательно проанализированы лабораторные показатели во всех исследованных группах. Автор отмечает максимальную выраженность мочевого синдрома в группе детей с сочетанными пороками сердца и почек. Среди признаков мочевого синдрома ведущая роль принадлежит лейкоцитурии и бактериурии, что находит объяснение в наличии фактора катетерассоциированной инфекции и более легкой возможностью развития инфекции в аномальной почке.

Важным и информативным является раздел, освещающий динамику лабораторных показателей после хирургической коррекции ВПС. При изолированных пороках сердца отмечена тенденция к снижению уровня креатинина в крови, более выраженная при дефекте межжелудочковой перегородки и открытом артериальном протоке.

Проведенный регрессивный анализ позволил автору установить два фактора влияния на уровень креатинина у детей с сочетанными пороками после хирургического лечения ВПС – уровень мочевины и АЛТ.

Поводом для оценки содержания креатинина и скорости клубочковой фильтрации до и после хирургической коррекции ВПС у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития, явилась гипотеза о нарушении нефрогенеза при низкой массе тела при рождении и задержке внутриутробного развития. Наряду с рутинными методами оценки функционального состояния почек (креатинин и мочевины), автор использовал определение цистатина и липокалина. Это позволило автору сделать заключение, что СКФ, рассчитанная по цистатину, позволяет более четко оценить тяжесть и прогноз развития почечных и сердечно-сосудистых рисков, то есть кардиоренального синдрома. А повышение уровня липокалина свидетельствует о возможном остром ишемическом повреждении почек при операциях с АИК.

Очень важным для практического внедрения является моделирование наиболее часто встречающихся признаков (протеинурия, лейкоцитурия) в послеоперационном периоде хирургического лечения пороков сердца. Это позволило разработать схемы принятия решений о риске развития этих признаков и риске развития инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде.

Глава 6. «Генетическое обследование пациентов с пороками развития сердца и почек. Структура кардиоренальных взаимоотношений». В шестой главе представлены результаты поэтапного генетического обследования детей с сочетанными и изолированными пороками сердца и почек. Полученные результаты применимы для последующих научных работ и в клинической практике. Представленные описания клинических случаев подтверждают мультидисциплинарность комплексного обследования, грамотную оценку клинических данных, персонализированный подход в педиатрической практике.

Глава 7. «Принципы терапии и персонализированный подход к ведению детей с сочетанными врожденными пороками развития сердца и почек». Глава 7 имеет 2 раздела. В первом разделе приведен анализ

лечения детей с сочетанными и изолированными врожденными пороками сердца и почек. Подробно изучены результаты терапии, проведено сравнение эффективности различных методов терапии при изолированных и сочетанных пороках сердца и почек. Во втором разделе описаны принципы ведения детей с сочетанными и изолированными врожденными пороками сердца и почек, которые разработаны автором и внедрены в практическую деятельность, детально описаны принципы персонифицированного подхода к ведению детей с сочетанными врожденными пороками сердца и почек. Каждый этап детально обсуждается. В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение. Без сомнения, положения, обсуждаемые в данном разделе, имеют серьезное теоретическое и практическое значение.

В главе 8. «**Обсуждение полученных результатов**» представлен обстоятельный, тщательно проведенный анализ полученных результатов. Собственные данные сопоставлены с близкими исследованиями в отечественной и зарубежной литературе.

Выводы и практические рекомендации логично завершают научное исследование, соответствуют цели и поставленным задачам, являются вполне обоснованными.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК. В автореферате представлены основные разделы, в достаточной мере отражающие объем и структуру диссертационной работы.

Замечания

Принципиальных замечаний, которые могут снизить ценность рецензируемой работы, нет.

При рецензировании работы возник ряд *вопросов* для дискуссии:

1. Почему в диссертации в табл. 59 и табл. 60 (стр. 158 и 159) представлены 2 группы детей – до 2 лет и старше 2 лет? Почему в работе

использована такая периодизация возрастных групп детей, отличающаяся от традиционно применяющихся педиатрами (Н.П. Гундобин, Штрац и др.)?

2. Не можете ли Вы привести оценку физического развития детей с сочетанными пороками сердца и почек после хирургического лечения в последующем (через 1 год и т.д.)?

3. Оценивалась ли в Вашем исследовании сопутствующая патология (аденоиды, хронический тонзиллит и др.)?

4. С учетом важнейшей роли эпигенетических факторов грудного молока, как Вы поддерживаете и поощряете грудное вскармливание?

5. В диссертационном исследовании А.А. Кузнецовой об эволюционной физиологии регуляции функции почек приводится утверждение, что при существенном снижении функции почки как бы возвращаются к более раннему этапу эволюции. Как с этой позиции, с Вашей точки зрения, может быть скорректирована ренопротективная стратегия?

6. Как Вы контролируете персонифицированное наблюдение ребенка с оперированными пороками после выписки из НМИЦ им. В.А. Алмазова?

7. Как, с Вашей точки зрения, влияет образовательный уровень родителей на процесс управления заболеванием в условиях персонифицированного наблюдения? Предполагается ли адресная помощь семьям с низким образовательным уровнем?

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

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

