

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО

**«Тюменский государственный
медицинский университет» Минздрава России,**

д.м.н., доцент Петров Иван Михайлович

« 20 »

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Кузибаевой Наимахон Конбобоевны на тему «Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, клиничко-функциональные и иммунологические особенности у детей», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы не вызывает сомнений, поскольку существенное место в государственной политике Республики Таджикистан занимает охрана здоровья матери и ребёнка, что для системы детского здравоохранения определяет актуальность снижения перинатальной заболеваемости и смертности в результате активных лечебно-профилактических мероприятий. В последние годы среди новорождённых наметилась тенденция к значительному росту врождённых пороков сердца (ВПС) с преобладанием тяжёлых и комбинированных форм, которые нередко в первые месяцы жизни приводят к летальным исходам.

Первостепенное значение охране материнского и детского здоровья уделено в современных стратегических программах ВОЗ и ЮНИСЕФ, в которых проблема ВПС является одной из приоритетных. Ранняя инвалидизация, снижение качества и продолжительности жизни, высокие показатели летальности, обусловленные, прежде всего, поздней диагностикой, недоступностью современных технологий и ростом неблагоприятных социальных факторов, определяют высокую медико-социальную значимость проблемы ВПС (выявлено более 90 различных форм и их комбинаций).

Во многих странах мира распространённость ВПС определяется как экзогенными, так и эндогенными факторами, включая медико-социальные, экологические, биологические, наследственные, этнические предикторы, причем среди последних особую значимость имеют кровнородственные браки – медико-социальная проблема, решаемая в РТ на государственном уровне.

Имеющие место при ВПС гипоксемия и метаболические нарушения в кардиомиоцитах воздействуют на иммунную систему, следовательно, значима роль биологических маркеров миокарда, включая активность ферментного статуса в прогнозе ВПС.

На современном уровне диагностика ВПС и патологий крупных сосудов возможна на ранних этапах онтогенеза, а определение размеров дефекта, степени лёгочной гипертензии позволяет своевременно и адекватно провести коррекцию.

Лечение ребёнка с ВПС, с точки зрения патогенеза, должно проводиться в контексте состояния иммунной системы и метаболизма, что необходимо учитывать при оценке состояния сердечно-сосудистой системы.

В этой связи выбор темы диссертационной работы не случаен и является своевременным, поскольку в настоящее время тенденция, связанная с ростом ВПС с неблагоприятным (летальным) исходом у детей в мире и в республике Таджикистан, вызывает большой научный и практический интерес. Проблему, который затронул диссертант, не была изучена в Таджикистане и, несомненно, представляет интерес для педиатров, детских кардиологов, семейных врачей.

Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа докторанта Кузибаевой Н.К. является комплексным научным исследованием. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций определяется грамотным дизайном научной работы, использованием методов современной медицинской статистики при анализе данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных статистических программ « Statistica 10» (StatSoft Inc., США).

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов, заключения диссертации основаны на достаточном числе проведенных исследований и опираются на организационную и методическую базу исследований.

Научные результаты и положения, сформулированные диссертантом, основаны на достоверных источниках информации.

Результаты, полученные в ходе выполнения исследования, отражены в 60 научных работах, из них 21 статья, прошедшая рецензирование в международных и отечественных журналах из Перечня ВАК при Президенте РТ и ВАК РФ, в 2 методических разработках.

Научные результаты в рамках требований к диссертациям

Диссертационная работа докторанта Кузибаевой Н.К является завершённым научным исследованием и изложена на 345 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 41 рисунками. Список использованной литературы включает 392 источников.

Диссертационная работа посвящена комплексному подходу к изучению особенностей распространённости, факторов риска, структуры, клинико-функциональных и иммунологических особенностей у детей с ВПС в республике Таджикистан.

Во введении обоснован выбор темы диссертации, раскрыта её актуальность, сформулирована цель исследования, определяющая её задачи, представлены объект и предмет исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, выделены основные этапы исследования.

Первая глава содержит глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы, в ней приведены современные данные о тенденциях распространённости ВПС у детей, проведён анализ влияния факторов риска на формирование ВПС, освещены вопросы, касающиеся структуры ВПС, разобраны особенности клинико-функциональных и иммунобиохимических изменений у детей, страдающих ВПС.

Во второй главе описаны дизайн исследования, подробно и четко отражены материал, методы и объекты исследования, которые были использованы в настоящей работе, подробно описаны этапы выполнения научной работы, с подробным разъяснением использованных методик, перечислены статистические методы обработки результатов исследования.

В последующих главах излагаются собственные результаты.

В **третьей главе** приведены результаты ретроспективного анализа распространённости ВПС за два временных периода (2010-2014, 2015-2019 гг.) из двух источников: по данным в Республиканского центра статистики и медицинской информации (РЦС и МИ) и по данным обращаемости и госпитализации в детское кардиоревматологическое отделение НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш», которые выявили установленную тенденцию к нарастанию ВПС в республике. Установлен статистически достоверный рост распространённости ВПС у детей в Республике Таджикистан – с 3,4 в 2010 г. до 3,9 на 10000 д.н. в 2019 г.: соответственно в Согдийской области – с 3 до 4,9, РРП – с 2,8 до 3,6, ГБАО – с 1,8 до 4,5 на 10000 д.н., хотя в Душанбе (соответственно с 5,7 до 4,6) и Хатлонской области (соответственно с 3,8 до 3,3 на 10000 д.н.) наблюдали обратную тенденцию. По данным обращаемости и госпитализации наиболее высокие показатели зарегистрированы в РРП, Хатлонской области, в городе Душанбе. Меньше всего больных поступало из

Согдийской области и ГБАО. Наибольшая распространённость ВПС у детей отмечается на юге Таджикистана, где в структуре этих пороков преобладали септальные (ДМПП и ДМЖП), сложный – ТФ, наблюдается рост сочетанных ВПС (ДМЖП+ДМПП, ДМЖП+СЛА, ДМПП+СЛА). Выявлена значимая роль тератогенных факторов в развитии ВПС, особенно у детей с генетической предрасположенностью. Автором установлен факт наличия специфических этнических факторов риска (близкородственные браки и соблюдение религиозного поста "ураза"), характерных для данного региона с преобладанием сочетания 2-х и более патологий матери.

В четвёртой главе автором представлены результаты обследования физического развития детей с ВПС, клинического течения в зависимости от структуры порока. Установлено, что нарушение физического развития детей раннего возраста с ВПС проявляется дисгармоничным развитием, с преобладанием микросоматического соматотипа, чаще у детей со сложными пороками. Выявлены лидирующие сопутствующие заболевания в структуре заболеваемости детей с ВПС, влияющие на тяжесть, продолжительность и исход заболевания. Заслуживает внимания, что изложение материала данной главы закрепляется представлением клинических примеров пациентов в доступном и информативном варианте по каждому виду порока.

Пятая глава диссертации посвящена подробному изучению особенностей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС, включая показатели электрокардиограммы и эхокардиографии сердца. Автором выявлено, что изменения состояния биоэлектрической активности миокарда зависят от гемодинамики, свойственной конкретному типу порока, и от воздействия сопутствующей патологии. Эти изменения отражаются на положении электрической оси сердца, приводят к формированию гипертрофии миокарда, систолической или диастолической перегрузки сердца. Возникают изменения сегмента ST и зубца T, которые у детей с НК II А – Б степени приводят к нарушению функции автоматизма и проводимости, сердечного ритма. На Эхо-КГ у детей с тяжёлым течением ВПС регистрируется достоверное увеличение КДР и КСР, ударного и минутного объёмов левого желудочка, снижение фракции укорочения и фракции выброса.

Значимой в научном плане явилась **шестая глава** диссертационной работы, задачей которой было определение изменения основных биохимических маркёров поражения миокарда с последующей оценкой их роли в диагностике ВПС у детей; изучение особенностей иммунологического дисбаланса у детей с пороками сердца. Выявлено, что у детей, страдающих ВПС, характерным является увеличение уровней таких ферментов, как МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ и тропонина I, которые объективно отражают состояние гомеостаза. Эти биомаркеры обладают высокой диагностической значимостью для определения миокардиальной дисфункции и оценки степени повреждения миокарда. Уровни данных показателей связаны со степенью сердечной недостаточности. Идентификация биохимических маркеров, указывающих на поражение миокарда при врождённых пороках

сердца (ВПС) у детей, является важной задачей, поскольку изменения в этих показателях возникают раньше, чем видимые клинические симптомы и результаты инструментальных исследований.

Установлено, что ферментный статус лейкоцитов характеризовался выраженным угнетением активности СДГ и альфа-ГФДГ, который свидетельствует о состоянии перенесенной хронической гипоксии.

Своей научной работой докторант подтверждает, что у всех детей с ВПС наблюдаются характерные изменения в иммунном статусе. Эти изменения характеризуются уменьшением как клеточных, так и гуморальных компонентов иммунной системы, снижением уровней Т-супрессоров и противовоспалительных цитокинов, а также увеличением активности Т-хелперов и уровней провоспалительных интерлейкинов. Существующие сопутствующие патологии и сердечные нарушения у детей с тяжелой формой ВПС способствуют возникновению иммунного дисбаланса и развитию вторичного иммунодефицита.

В седьмой главе диссертационной работы представлены особенности иммунокоррекции детям с ВПС. С позиции патогенетических процессов, происходящих в организме ребёнка, лечение было направлено, прежде всего, на поддержку иммунной системы, метаболизма, энергообеспеченности кардиомиоцитов, сохранения целостности клеточных мембран и других звеньев.

Так как у детей с ВПС имеются сочетанные нарушения иммунных и биохимических значений, одновременно использовали иммунокорректирующую и кардиометаболическую терапию для коррекции этих состояний. Применение двух групп препаратов обосновано в плане улучшения иммунитета, профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, коррекции метаболических процессов в миокарде. Автором были использованы препарат Октагам как иммуномодулятор и Элькар как энерготропный препарат. В результате проведенной иммуномодулирующей и кардиометаболической терапии получен клинически положительный лечебный эффект, выражающийся в коррекции иммунного статуса, уменьшении активности интеркуррентных заболеваний, что повышает качество жизни пациентов.

Таким образом, результаты, полученные автором в ходе выполнения диссертационной работы, детально проанализированы, достаточно аргументированы и проиллюстрированы.

В заключении выводы конкретны, взаимосвязаны, полностью обоснованы и логически вытекают из полученных результатов исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Отсутствие подобных исследований в литературе Республики Таджикистан дает право на утверждение, что все основные результаты, полученные в ходе диссертационной работы, являются новыми научными фактами, позволяющими внедрить их в работу практического здравоохранения на уровне детских кардиоревматологических отделений, поликлиник.

Проведен ретроспективный анализ распространённости и структуры ВПС у детей в Республике Таджикистан с учётом временного двухэтапного интервала.

Установлена значимость основных факторов риска влияющих на формирование ВПС у детей.

Определены особенности клинического течения ВПС в зависимости от размера дефекта, степени нарушения гемодинамики и от структуры сопутствующих заболеваний, а также их влияние на физическое развитие.

С учётом структуры врождённого порока сердца, дана оценка функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы.

Обоснована и определена динамика изменений основных биохимических маркёров поражения миокарда (МВ-КФК, ЛДГ, тропонин Т, I, активность ферментов лимфоцитов СДГ и а-ГФДГ) с последующей оценкой их роли в диагностике ВПС у детей.

Выявлены особенности иммунологического дисбаланса у детей с ВПС на фоне сопутствующей патологии и дана оценка эффективности иммунокорректирующей терапии иммуномодуляторами и энерготропными препаратами в комплексном лечении детей с ВПС.

Каждый вывод диссертационной работы характеризуется новизной и является впервые разработанным. Следовательно, результаты и выводы диссертационной работы являются новыми и вносят определенный вклад в развитие научного направления, связанного с общественным здоровьем и здравоохранением.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику.

Выделены ведущие факторы риска, формирующие ВПС у ребёнка; отягощённый акушерский и гинекологический анамнез, осложненное течение беременности преэклампсией, экстрагенитальной патологией, TORCH инфекциями, этническими факторами.

Для выявления ВПС определена необходимость обязательного скрининга беременных женщин из группы риска на ИФА и ПЦР, УЗИ плода в первом триместре беременности.

С целью определения ранних признаков нарушений тканевого гомеостаза, энергообмена и аутоиммунных реакций в миокарде при ВПС у детей необходима оценка уровня тропонина-Т и активности МВ-креатинфосфокиназы, СДГ и а-ГФДГ, IL-4, IL-10, IL-6, ФНО-а, CD4/ CD8 в сыворотке крови.

Свидетельством о метаболических нарушениях в кардиомиоцитах являются угнетение ферментативной активности СДГ и а-ГФДГ лимфоцитов, снижение гуморальных факторов иммунитета, противовоспалительных цитокинов, повышение провоспалительных интерлейкинов у детей с ВПС.

Важное значение для оценки эффективности проводимой терапии имеют иммунобиохимические маркеры миокардиальной дисфункции МВ-КФК, тропонин Т, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ФНО-а, СДГ, а-ГФДГ, CD4/ CD8.

Выбор лечения и коррекции физического развития у больных должен основываться на определении основных типов нарушения физического развития у детей с ВПС.

Предложенная схема сочетанного применения Октагама и Элькара в комплексной стандартной терапии у детей с ВПС позволяет улучшить качество проведенной терапии, сократить сроки пребывания в стационаре, снизить риск развития осложнений и нарушений функции сердечно-сосудистой системы, снизить частоту сопутствующих заболеваний, улучшить результаты восстановительного лечения и диспансерного наблюдения, улучшить качество жизни пациента.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Автору указаны технически устранимые недочеты, которые не влияют на оценку работы.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан в соответствии с предъявляемыми требованиями Высшей аттестационной комиссии при Президенте РТ, является кратким отражением диссертации, оформлен правильно. Структура автореферата соответствует диссертационной работе. Автор в полной мере раскрыл актуальность, научную и практическую значимость проведенного научного исследования. Автореферат содержит достаточное количество иллюстрированного материала, который наглядно демонстрирует и в полной мере отражает полученные результаты. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Апробация результатов работы

Апробация диссертационной работы проведена на заседании межкафедральной экспертной проблемной комиссии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2024).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях ТГМУ (г.Душанбе 2010-2022), на V съезде детских хирургов и педиатров Республики Таджикистан «Перинатология – фактор здоровья детей» (г.Душанбе, 2010); на V съезде акушеров- гинекологов и неонатологов Республики Таджикистан (г.Душанбе, 2010); на ежегодном Международном медицинском конгрессе Евромедика (2013-2018) Ганновер (Германия), на Международном конгрессе педиатров России (2013) Санкт-Петербург, РФ; VI съезде детских хирургов и педиатров Республики Таджикистан (г.Душанбе, 2015), ежегодных научно-практических конференциях САМГМУ (г.Самарканд, 2016-2022) Узбекистан, на ежегодных научно-практических конференциях ХГМУ (г.Дангара, 2019-2023), международном конгрессе детских хирургов и педиатров «Инновационные технологии в педиатрии и хирургии детского возраста» (г.Душанбе, 2024).

Заключение

Диссертационная работа соискателя ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино Кузибаевой Наимахон Конбобоевны «Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, структура, клиничко-функциональные и иммунологические особенности у детей», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение одной из актуальных задач в педиатрии – лечении врождённых пороков сердца у детей : распространённости, факторам риска, структуре, клиничко-функциональным и иммунологическим особенностям. Сформулированные задачи полностью решены.

Представленная диссертационная работа хорошо структурирована и логично построена; полученные данные содержат новые научные результаты и свидетельствуют о существенном личном вкладе автора диссертации в науку.

По актуальности поднятой проблемы, примененному комплексу методов, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов, диссертационная работа Кузибаевой Наимахон Конбобоевны **«Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, клиничко-функциональные и иммунологические особенности у детей»** соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30.06.2021 года № 267 (с внесенными изменениями и дополнениями от 26.06.2023 г., №295) п.32,33,34,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

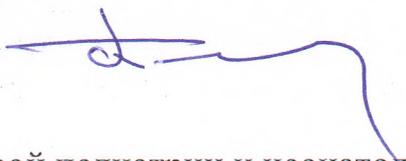
Отзыв на диссертацию Кузибаевой Наимахон Конбобоевны **«Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, клиничко-функциональные и иммунологические особенности у детей»** рассмотрен на заседании Учёного совета Тюменского государственного медицинского университета протокол №7 от 25 февраля 2025 г.

Присутствовали на заседании 45 человек. Результаты голосования:
За – 45, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель:

Ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

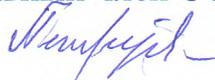
д.м.н., доцент



Иван Михайлович Петров

Эксперт:

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор, действительный член СО Академии РАЕН



Антонина Дмитриевна Петрушина

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

к.м.н., доцент



Светлана Владимировна Платицына

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
Адрес : 625023 РФ, г. Тюмень, ул. Одесская д. 54, 8 (3452) 69-07-00
tgmu@tyumsmu.ru, <https://www.tyumsmu.ru>

25.02.2025г.