

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, проректора по научной работе УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет Асиян Елены Геннадьевны на диссертацию соискателя кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино Кузибаевой Наимахон Конбобоевны «Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, структура, клинко-функциональные и иммунологические особенности у детей», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования

Врождённые пороки сердца (ВПС) являются одними из наиболее часто встречающихся патологических состояний сердечно-сосудистой системы у новорожденных, являясь при этом главной причиной летальности на первом году жизни. На основании данных Всемирной организации здравоохранения частота врожденных пороков сердца составляет 30% от всех врождённых пороков развития плода. На данный момент учеными описано свыше 90 различных вариантов ВПС и их комбинаций. Следует отметить, что в последние годы зафиксирован рост данной патологии, согласно литературным данным это может быть связано как с внешними воздействиями на организм человека различных вредных факторов (экологических, химических, физических, биологических), так и с усовершенствованием методов функциональной диагностики, возросшим вниманием к этой проблеме со стороны специалистов.

В тоже время следует говорить об эндогенных факторах, оказывающих значительное влияние на здоровье ребенка: возраст женщины на момент беременности, наличие соматической патологии, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, отягощенное течение данной беременности, неблагоприятные исходы предыдущих беременностей. Следует отметить, что это далеко неполный перечень состояний, приводящих к формированию заболеваний плода, в том числе и врожденных пороков сердца.

Таким образом, среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей ВПС широко распространены, раннее выявление факторов риска, диагностика пороков сердца, установление точечного диагноза для оказания своевременной помощи являются основными задачами для снижения детской летальности.

Получение новых знаний о структуре, факторах риска, особенностях клинической картины, показателях иммунологического статуса, функциональных нарушениях является необходимым для совершенствования оказания высококвалифицированной медицинской помощи пациентам с врожденными пороками сердца.

В результате проведения исследования автор определил и конкретизировал причины развития врожденных пороков сердца у детей, проживающих в Таджикистане с учетом региональных особенностей быта, культуры, социальных условий развития ребенка, а также доступности современных методов диагностики, квалифицированной медицинской помощи в условиях Республики Таджикистан.

Анализ проводился на основании данных полученных в Республиканском центре статистики и медицинской информации, в результате ретроспективного анализа историй болезни детей, госпитализированных в детское кардиоревматологическое отделение ГУ НМЦ МЗ и СЗН РТ «Шифобахш».

Диссертантом проведена оценка распространённости ВПС, выявлены особенности факторов риска, их структура. Детальный анализ клинических и функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы, оценка физического развития, а также изучение динамики биохимических показателей, показателей иммунного статуса позволило получить ряд новых научных данных, которые явились основой для разработки практических рекомендаций по улучшению качества оказания помощи детям с врожденными пороками сердца.

Наличие изложенных в диссертационном исследовании изученных аспектов позволяет считать научную работу значимой как в научном отношении, так и в практическом плане. Выше приведенные факты определяют высокую актуальность выбранного направления для проведения научных исследований.

Научная новизна исследования

Соискателем впервые доказано, что распространённость ВПС среди детей Республики Таджикистан имеет свои особенности, при этом отмечается рост данных врожденных состояний среди детского населения в большинстве регионов страны в течении последних 10 лет. В ходе проведенной работы получены данные о статистически значимых различиях в уровне заболеваемости ВПС в различных регионах страны в период 2010-2019г.г. ($p < 0,001$).

Впервые установлены региональные особенности структуры врожденных пороков сердца у детей в Республике Таджикистан, при

этом следует отметить преобладание ДМПП, ДМЖП, тетрады Фалло за два периода исследования. В структуре простых пороков первое ранговое место занимают изолированные пороки (ДМЖП, ДМПП, ОАП), среди сложных пороков преобладают тетрада Фалло, ТМС, АВК, атрезия клапана лёгочной артерии. Доказано, что во всех регионах страны отмечен статистически достоверный рост как простых, так и сложных пороков сердца у детей ($p < 0,001$).

Диссертантом проведен тщательный анализ анамнестических, медико-биологических, социально-гигиенических, этнических факторов, в результате чего впервые определены основные факторы риска, приводящие к формированию ВПС у детей в Республике Таджикистан. Установлен наиболее неблагоприятный возраст для первородящих женщин, который составил 35 лет и более ($p < 0,001$), доказано, что частота формирования ВПС увеличивается при трёх и более беременностях ($p < 0,001$). Среди акушерско-гинекологической патологии статистически значимо чаще регистрировались осложнённое течение предыдущих беременностей, мёртворождаемость, преждевременные и многоплодные роды, ранние и поздние токсикозы ($p < 0,05$), к патологическим состояниям во время беременности, способствующими формированию пороков, относятся угроза прерывания беременности, маточные кровотечения, отслойка плаценты ($p < 0,001$).

Диссертантом впервые при определении роли инфекционной патологии в формировании ВПС, установлено, что достоверно чаще матери больных детей имели сочетание ЦМВ с герпесом ($p < 0,001$).

Впервые автор демонстрирует роль этнических особенностей, как факторов риска формирования ВПС, к которым относятся близкородственные браки и соблюдение религиозного поста «ураза» ($p < 0,05$), а также значение социально-экономических условий, таких как неудовлетворительные материально-бытовые условия, несвоевременная постановка на учёт в женской консультации ($p < 0,05$), короткий или длинный интергравидарный интервал между родами ($p < 0,001$).

Диссертант впервые, в результате проделанного анализа параметров физического развития, установил статистически значимую разницу в физическом развитии детей в зависимости от вида порока и доказал, что в группе детей с простыми и сложными пороками преобладали дети с микросоматическим соматотипом, мезоматический соматотипом ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами с макросоматическим соматотипом развития. Определена разница в физическом развитии между детьми с простыми и сложными пороками, при этом в группе

пациентов со сложными пороками дисгармоничное развитие встречалось чаще ($p < 0,05$).

Впервые доказано, что у детей с ВПС статистически значимо чаще наблюдается сочетанная сопутствующая патология ($p < 0,001$), у большинства детей имело место сочетание гипоксически-ишемической энцефалопатии с анемией, рахитом, гипотрофией и заболеваниями дыхательной системы. Сочетание двух и более сопутствующих заболеваний, оказывают негативное влияние на течение основного заболевания, в свою очередь тяжесть основного заболевания приводит к утяжелению течения сопутствующего фонового заболевания.

Определено различие клинического течения различных форм ВПС у детей раннего возраста в зависимости от степени воздействия сопутствующей патологии. Определена частота симптомов и синдромов с учетом типа порока, простой или сложный, и размеров дефекта. Установлено, что размер дефекта оказывает существенное влияние на развитие внутрисердечных гемодинамических нарушений, на фоне нарастания и продолжительности сердечной недостаточности, на фоне развития миокардиальной дисфункции, лёгочной гипертензии.

Диссертантом впервые в результате изучения эхокардиографических параметров в трёх группах детей с ВПС определены специфические изменения, значения которых превышали таковые у детей группы сравнения. В основной группе пациентов установлено значительное увеличение конечно-систолических и конечно-диастолических размеров, а также объёмов предсердий и желудочков, увеличение ударного и минутного объёма сердца, снижение фракции выброса и фракции укорочения в сравнении с показателями детей контрольной группы ($p < 0,05$).

Автор исследования впервые определил, что повышение ферментов АСТ, ЛДГ, КФК-МВ и тропонинов является ранним маркером миокардиальной дисфункции у детей с ВПС, определение которых необходимо для выявления нарушения метаболизма в кардиомиоцитах. Повышение уровня АСТ, тропонинов Т и I, у детей свидетельствует о хронической сердечной недостаточности с нарушением кровообращения II А-Б степени. Выраженное угнетение активности СДГ и альфа-ГФДГ свидетельствует о метаболических изменениях в кардиомиоцитах. Снижение уровня энергообмена в кардиомиоцитах возникает при нарушении сердечной деятельности на фоне сопутствующих заболеваний.

Автором впервые установлены специфические изменения показателей иммунного статуса, отразившиеся на уменьшении уровня гуморальных компонентов, снижения числа Т-супрессоров и

противовоспалительных цитокинов, наряду с увеличением количества Т-хелперов и показателей провоспалительных интерлейкинов. Определено, что нарушение функции сердца при тяжёлом течении, способствует формированию иммунного дисбаланса, развитию вторичного иммунодефицита на фоне сопутствующих заболеваний.

На основании полученных данных об особенностях физического развития, об иммунном статусе детей с ВПС автором впервые доказана необходимость и эффективность использования иммунокорригирующей терапии, а также применение лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы.

Практическая ценность работы

Установленные автором факторы риска формирования ВПС у детей, выявление которых возможно на этапе планирования беременности, имеет одно из первостепенных значений для своевременного их устранения, снижая при этом риск рождения больного ребенка. Определена необходимость обязательного скрининга беременных, женщинам из группы риска рекомендовано обследование на ИФА и ПЦР, дополнительное целевое УЗИ плода в первом триместре беременности с целью выявления врождённых пороков развития включая ВПС.

Анализ распространенности ВПС в Республике Таджикистан, полученные данные о росте данной патологии дает основание для создания единой системы учета пациентов с целью обеспечения их своевременной специализированной медицинской помощью во всех регионах страны.

С целью определения ранних признаков нарушений тканевого гомеостаза и энергообмена в миокарде при ВПС у детей необходима оценка уровня Тр-Т и активности МВ-КФК, СДГ и а-ГФДГ, IL-4, IL-10, IL-6, ФНО-а, CD4/ CD8 в сыворотке крови. Угнетение ферментативной активности СДГ и а-ГФДГ лимфоцитов, снижение гуморальных факторов иммунитета, противовоспалительных цитокинов, повышение провоспалительных интерлейкинов у детей с ВПС, свидетельствует о метаболических нарушениях в кардиомиоцитах и являются дополнительными критериями для направления на кардиохирургическое лечение.

Установленные автором типы нарушения физического развития являются основой для своевременной коррекции рациона питания, а также дальнейшего выбора тактики лечения.

С целью оценки эффективности проводимого консервативного и хирургического лечения детей с ВПС следует определять

иммунобиохимические маркеры миокардиальной дисфункции МВ-КФК, Тр-Т, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ФНО-а, СДГ, а –ГФДГ, CD4/ CD8.

На основании полученных данных об иммунном статусе детей с ВПС рекомендовано использование иммунокорригирующей терапии с применением Октагама в сочетании с Элькаром, лекарственным средством, улучшающим метаболические процессы. Данное сочетание следует применять пациентам с тяжёлым течением ВПС, при наличии НК 2Б степени, при комбинированных пороках (ТФ), а также при наличии сопутствующей патологии, усугубляющей течение ВПС с целью нормализации показателей иммунитета, повышения качества проводимой терапии, сокращения сроков пребывания в стационаре, снижения риска развития осложнений и нарушений функции сердечно-сосудистой системы, снижения частоты сопутствующих заболеваний, улучшения результатов восстановительного лечения и диспансерного наблюдения, улучшения качества жизни пациента.

Полученные научные и практические результаты могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций диссертации

Диссертационное исследование выполнено соискателем Кузибаевой Наимахон Конбобоевны на достаточно большом объёме клинического материала с использованием современных, применяемых в международной клинической практике методов исследования. Использованные в диссертации материалы и методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам работы.

Представленные выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, обработаны современными статистическими методами, статистически достоверны. Статистические критерии, которые автор применял при обработке и анализе данных, показывают знание автором диссертации основ медицинской статистики. Статистическая обработка результатов проведена диссертантом в программе STATISTICA 10.0, широко применяемой в мире для решения научных задач, связанных со статистической обработкой данных.

Считаю, что выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными и достоверными. Достаточный набор клинических и лабораторных методов исследования, комплексный анализ, грамотная статистическая обработка полученных данных подтверждают достоверность выводов, положений, выносимых на защиту и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа

детей. Излагая материал, автор глубоко анализирует имеющуюся информацию, уделяя особое внимание распространенности ВПС среди детского населения, факторам риска. Рассматриваются вопросы диагностики данных патологических состояний на современном этапе, возникающие при этом трудности. Отдельное внимание автор уделяет вопросам профилактики и лечения ВПС, обращая внимание на необходимость мониторинга состояния плода, а также наблюдения за беременными женщинами. Диссертант подчеркивает, что своевременное обнаружение и адекватная коррекция сердечных пороков являются ключевыми для снижения детской смертности. Резюмируя первую главу, автор подчеркивает, что ВПС являются частой причиной летальных случаев, связанных с развитием аномалий у новорождённых.

Глава II диссертационной работы посвящена материалам и методам исследования. Автором были обследованы 300 детей с ВПС (от 2 месяцев до 5 лет), которые, в процессе исследования, были разделены на три группы в зависимости от вида порока. Для достижения поставленных задач диссертантом изложен дизайн исследования, включающий два этапа. В работе были использованы клиничко-анамнестические, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, доплеркардиография, рентгенография органов грудной клетки), лабораторные (иммунологические, биохимические, цитохимические, исследование крови на TORCH-инфекцию) исследования, проведен анализ физического развития детей.

В главе III автор представляет собственные данные по распространенности ВПС у детей в Таджикистане, анализирует ее динамику в период с 2010 по 2019 г.г., отмечая рост данной патологии, а также представляя региональную зависимость показателя распространенности ВПС. Диссертант подробно представил структуру ВПС, в результате сравнительного анализа структуры врождённых пороков сердца за два исследуемых периода показал значительное увеличение числа детей с комбинированными и сложными пороками из группы «синих» и сочетанных пороков во 2-й периоде наблюдения. При изучении факторов риска развития ВПС установил значительную роль эндогенных факторов, а также значение возраста супругов, эндогамности браков, факторов мультифакториальной природы (генетические, вредные привычки, образ жизни и т.д.). Кроме того автор обращает внимание на роль отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, осложненное течение настоящей беременности, экстрагенитальных заболеваний (анемия, острые респираторные заболевания, обострение хронических заболеваний),

внутриутробных инфекций. Описывая результаты исследований в данной главе, автор убедительно иллюстрирует их в таблицах и наглядных диаграммах.

В главе IV диссертационного исследования, которая посвящена клиническим особенностям ВПС у детей, автор подробно описывает физическое развитие детей, включенных в обследование, а также анализирует клинические признаки дефекта межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрады Фалло. Изучая структуру сопутствующих заболеваний, автор выявил, что сопутствующие патологии как в изолированной форме, так и в сочетании с другими, встречаются с разной степенью частоты и в простых, и при сложных врождённых пороках сердца. Важное значение имеют показатели физического развития у детей с ВПС, в связи с тем, что эти дети достаточно часто имеют отклонения в росте и массе вследствие нарушений гемодинамики. Основываясь на глубоком анализе каждой патологии, полученные результаты автор излагает в демонстративном доступном красочном и высоко информативном формате, в виде таблиц, диаграмм, а также приведенных данных о клинических случаях. Следует отметить, что каждый клинический случай представлен с интерпретацией клинико-функциональных и иммунологических особенностей в зависимости от клинического варианта течения порока.

V глава работы посвящена изучению функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы. Автором подробно представлены результаты инструментальных методов исследования у детей с врожденными пороками сердца, а именно проанализированы данные электрокардиографических и эхокардиографических исследований. Диссертантом установлено, что гемодинамические нарушения в работе сердечно-сосудистой системы зависели от структуры порока, размера дефекта и степени нарушения кровообращения.

В VI главе диссертации соискатель представляет и анализирует результаты биоцитохимического и иммунного статуса у детей с ВПС. Автором впервые проведены исследования и выявлены изменения показателей ферментов КФК и КФК-МВ у детей с ВПС, которые являются ранними маркерами миокардиальной дисфункции. Своевременное выявление поражений кардиомиоцитов будет способствовать целенаправленному уточнению диагноза, прогнозированию исхода и выбору правильного лечения для улучшения качества жизни пациента. Для оценки остроты патологического процесса, тяжести, характера течения и прогнозирования исходов ВПС были проведены исследования ферментов лимфоцитов, проявляющиеся

выраженным угнетением активности СДГ и альфа-ГФДГ, которое свидетельствует о метаболических изменениях в кардиомиоцитах.

Установлены характерные изменения со стороны показателей иммунного статуса в виде уменьшения уровней гуморальных компонентов иммунной системы, снижения количества Т-супрессоров и противовоспалительных цитокинов, увеличения количества Т-хелперов и уровня провоспалительных интерлейкинов. Сопутствующие заболевания и нарушения функции сердца у детей с тяжёлым течением способствуют иммунному дисбалансу, а также развитию вторичного иммунодефицита, что необходимо учитывать при разработке подхода к включению иммуномодулирующих препаратов в комплексное лечение больных с ВПС.

VII глава работы описывает использование иммунокоррекции и метаболической терапии у детей с ВПС, ее влияние на эффективность комплексного лечения пациентов с данной патологией. Анализ клинических, иммунологических и биохимических показателей убедительно доказывает необходимость включения в схему лечения иммуномодуляторов, а также лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы, в сочетании с базисной терапией. Данный подход позволил значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить частоту интеркуррентных заболеваний.

Резюмируя основные положения по каждому разделу диссертационной работы, автор научно излагает их в главе 8 «Обсуждение результатов исследования». Логическим завершением диссертации являются выводы, которые соответствуют поставленным задачам исследования.

Выводы и практические рекомендации сформулированы на основании полученных в работе данных, свидетельствуют о том, что поставленные цели и задачи с использованием современных методов на достаточном количестве материала решены в полном объеме и имеют важное практическое значение как для пациентов с ВПС, так и для здравоохранения в целом.

В процессе изучения представленного диссертационного исследования появились вопросы, требующие пояснения:

1. В какие сроки проводится УЗИ во время беременности?
2. Как вы можете объяснить нарушения в иммунном статусе, обнаруженные у детей с ВПС?
3. Коррелируют ваши результаты по распространенности и частоте видов пороков с мировыми данными?

4. На каком основании были выбраны данные лабораторные показатели? Являются ли они специфичными для изучаемой вами патологии, ВПС у детей?
5. В каких лечебных учреждениях, на каком уровне оказания медицинской помощи при проведении УЗИ можно определить все параметры, изученные в вашей работе?
6. Каким образом, с вашей точки зрения, можно повлиять на этнические причины, способствующие росту ВПС?
7. Как осуществляется диспансерное наблюдение за детьми с ВПС?
8. Где можно определить маркеры и показатели иммунитета детям у вас?
9. В каких случаях детям с ВПС следует исследовать функцию иммунной системы?
10. При подозрении на ВПС у плода, где наблюдается женщина, где происходит родоразрешение?
11. Как оказывается кардиохирургическая помощь детям у вас в стране (очередь, квоты, платно или бесплатно и т.д.)?

Замечания по диссертационной работе

При написании работы автору не удалось избежать некоторых стилистических ошибок, однако принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. В тексте диссертации встречаются отдельные неточности и опечатки. В тоже время, выявленные недостатки не снижают достоинств и значимости представленного диссертационного исследования, а сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают общую высокую оценку работы.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат диссертации выполнен и представлен в соответствии с требованиями ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. В автореферате представлены данные, полностью отражающие содержание диссертационной работы. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Н.К. Кузibaевой посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии, полученные результаты основаны на результатах проведенных исследований лично автором. В работе получены новые данные, имеющие значение для Республики

Таджикистан, так и для науки в целом, имеющие важное практическое значение для здравоохранения с целью повышения качества оказания помощи беременным женщинам и детям. Научное исследование является весомым вкладом в решение актуальной проблемы детского здравоохранения, которое заключается в оценке популяционной частоты случаев ВПС, выявлению данных состояний и их осложнений с использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, что явилось основой для разработки и внедрения в практическое здравоохранение современных научно обоснованных методов лечения детей с ВПС.

Полученные Н.К. Кузиебаевой результаты научных исследований широко представлены в научных изданиях, опубликовано 60 печатных работ, полученные данные доложены на форумах и конференциях. Учитывая объем исследований Основываясь на количестве пациентов, включенных в работу, объеме проведенных исследований, использованных методах анализа и обработки полученных результатов, достоверность представленного исследования не вызывает сомнений.

Таким образом, диссертационная работа Н.К. Кузиебаевой «Врождённые пороки сердца: распространённость, факторы риска, клиничко-функциональные и иммунологические особенности у детей» по актуальности темы, объёму проведенных исследований, их методологическому уровню, практической и научной значимости полученных результатов, отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30.06.2021 года № 267 п.32,33,34 предъявляемым к диссертациям, а её автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:
проректор по научной работе
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»
доктор медицинских наук, доцент



Е.Г.Асирян

Личную подпись

Асирян Е.Г.

ЗАВЕРЯЮ

СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ

И.С.Исмаилов