

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Котлуковой Натальи Павловны на диссертационную работу Ермоленко Василисы Сергеевны «Дифференциальная диагностика гипертрофии миокарда при различных формах патологии сердца у детей раннего возраста, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Актуальность настоящего диссертационного исследования, посвященного фенотипу гипертрофии миокарда у детей, определяется выраженным этиологическим разнообразием данного состояния при возможной однотипности таких морфо-функциональных параметров сердца как симметричность или асимметричность гипертрофии, степень выраженности гипертрофии, обструкция выводных отделов правого или левого желудочка, диастолическая дисфункция, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, ишемия миокарда. Независимо от этиологии степень выраженности структурно-функциональных нарушений гипертрофированного сердца может быть столь значимой, что способна стать причиной синкопального состояния или желудочковой аритмии. В то же время, гипертрофия миокарда коварна тем, что до определенного периода времени она может протекать скрытно, не вызывая клинических симптомов сердечного неблагополучия, но, под влиянием определенных факторов, таких как физическая нагрузка, интеркуррентное заболевание и др. может привести к внезапной смерти ребенка. Нередко феномен гипертрофии миокарда выявляется случайно, в ходе проведения плановой эхокардиографии. Практикующему кардиологу необходимо знать, что диагностика факта гипертрофии миокарда у ребенка является только первым шагом в решении целого ряда задач, к которым относится оценка степени тяжести выявленных изменений, поиск этиологических факторов, сформировавших гипертрофию, определение степени риска

неблагоприятного исхода заболевания, назначение адекватной терапии, способной обеспечить пациенту жизнь и ее достойное качество.

Учитывая вышеизложенное, актуальность настоящего диссертационного исследования, посвященного определению клинических и гемодинамических проявлений при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста для улучшения дифференциальной диагностики, несомненна и очевидна.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные диссертантом выводы и практические рекомендации сформулированы четко и конкретно; их содержание соответствует теме, цели и задачам диссертационной работы.

Научная новизна выполненной диссертационной работы заключается в том, что в результате проведенного обследования с последующим анализом всех полученных данных автору удалось установить особенности гипертрофии миокарда при различных ее формах, в частности при первичной или идиопатической гипертрофической кардиомиопатии, метаболической кардиомиопатии, кардиомиопатии у детей с синдромальной патологией (мальформационная кардиомиопатия), а также гипертрофии миокарда у пациентов со вторичной артериальной гипертензией на фоне коарктационных аномалий аорты и ее ветвей. Кроме того, автор впервые определил содержание NT-proBNP при различных формах и гемодинамических вариантах ГКМП, показал зависимость уровня NT-proBNP не только от стадии хронической сердечной недостаточности, но также от выраженности гипертрофии миокарда и признаков обструкции в выходном тракте левого и/или правого желудочков.

Практическая значимость исследования заключается в том, что диссертантом на основании оценки информативности современных лабораторно-инструментальных методов исследования в диагностике заболеваний с синдромом гипертрофии миокарда и дебютом в раннем

возрасте разработан алгоритм дифференциальной диагностики, позволяющий не только ускорить нозологическую верификацию, но и повысить эффективность лечения с учетом факторов, определяющих ремоделирование сердца. Необходимо отметить, что результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации

Все положения диссертационной работы обоснованы, аргументированы и достоверны, т.к. базируются на значительном по объему клиническом материале (105 пациентов с различными вариантами гипертрофической кардиомиопатии), высокотехнологичных и информативных методиках обследования (ЭКГ, эхокардиография, компьютерная томография с контрастированием, тандемная масс-спектрометрия, молекулярно-генетическая и энзимодиагностика, иммунохимический анализ по определению содержания в крови NT-proBNP), а также современных методах статистического анализа полученных результатов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа написана по традиционной схеме, изложена на 207 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 87 рисунков, 53 таблицы. Библиографический список представлен 173 источниками (9 отечественных и 164 зарубежных

источника).

В обзоре литературы дан подробный анализ отечественных и зарубежных данных по изучаемой проблеме, который свидетельствует о разнообразии нозологических форм, сопровождающихся фенотипом гипертрофии миокарда. Приведена современная информация о первичной гипертрофической кардиомиопатии, ее этиологии и механизмах формирования. Представлены данные о системе натрийуретических пептидов у пациентов с ГКМП; освещены вопросы принципов терапии. Полиэтиологичность патологии, необходимость проведения большого дифференциально-диагностического поиска в кратчайшие сроки для своевременного начала лечения позволили автору в конце обзора литературы сделать резюме об актуальности данного исследования с целью оптимизации алгоритма диагностики и лечения.

Во второй главе определен дизайн исследования, представлен объем, критерии включения и исключения пациентов в исследование, а также дано описание проводимых методов исследования, адекватно выбранных автором для решения поставленной цели и сформулированных задач.

В третьей главе представлена клиническая характеристика детей с первичной и вторичной гипертрофической кардиомиопатией, включающей мальформационные синдромы, метаболические заболевания и ремоделирование миокарда у детей с врожденной патологией аорты.

Четвертая глава посвящена анализу дополнительных лабораторно-инструментальных методов обследования у детей раннего возраста с различными вариантами гипертрофии миокарда, в том числе, эхокардиографические особенности и особенности содержания NT-проBNP.

Отдельный раздел автор посвятил описанию уникальных клинических случаев с гипертрофией миокарда. Семь нозологических форм (первичная ГКМП, RAS-патии: синдромы Нунан и LEOPARD, младенческая форма болезни Помпе, болезнь Данон, мукополисахаридоз (Гурлер-синдром),

коарктация аорты) демонстрируют особенности гипертрофического процесса на фоне основного конкретного заболевания.

В обсуждении результатов обследования автор обобщает полученные данные и сопоставляет их с данными литературы. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленной цели и задачам, позволяют использовать полученные результаты на практике. Диссертация написана правильным литературным языком, хорошо иллюстрирована. Библиографический указатель составлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты исследований были неоднократно доложены и обсуждены на семинарах и конгрессах различного уровня.

Вопросы

1. Глубока и до настоящего времени непоколебима точка зрения педиатров, что любая проблема с сердцем у ребенка первого года жизни (исключая врожденные пороки сердца) – это «врожденный кардит» или «фиброэластоз». С какой частотой такие направляющие диагнозы встречались среди обследованных диссертантом 105 пациентов?
2. Может ли высокая информативность такого показателя как NT- proBNP служить поводом для отказа от определения ANP (предсердный натрийуретический фактор) или выбор показателя должен определяться патологией сердца?

Заключение

Диссертационная работа Ермоленко Василисы Сергеевны на тему «Дифференциальная диагностика гипертрофии миокарда при различных формах патологии сердца у детей раннего возраста» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи путем разработки алгоритма дифференциальной диагностики при выявлении гипертрофии миокарда у детей до трех лет, что имеет существенное значение для педиатрии.

По научной новизне, практической значимости полученных результатов, актуальности, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г.), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ермоленко Василиса Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент:

профессор кафедры госпитальной педиатрии №1
им. академика В.А.Таболина ГБОУ ВПО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор

117997, г.Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: 8 (495) 434-84-64
E-mail: rsmu@rsmu.ru

05 сентября 2016

Н.П. Колтукова

Н.П. Колтукова



*Людмила Александровна Колтукова -
член совета факультета и учен.
совет*

Людмила Александровна Колтукова (З.Б.Кейнго)

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Кантемировой Марины Григорьевны на диссертационную работу Ермоленко Василисы Сергеевны на тему: «Дифференциальная диагностика гипертрофии миокарда при различных формах патологии сердца у детей раннего возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08-«Педиатрия».

Актуальность темы диссертации

Проблема заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей остается весьма актуальной, что объясняется их распространенностью, нередко тяжелым течением и зависимостью прогноза от своевременной диагностики. Особое внимание обращают на себя заболевания из группы кардиомиопатий.

Одной из наиболее частых кардиомиопатий является гипертрофическая кардиомиопатия, которая представляет интерес не только отсутствием достаточного количества данных обследований детей, в особенности раннего детского и дошкольного возраста, но и вариабельностью клинической картины, а самое главное, многочисленными этиологическими факторами и трудностью постановки диагноза при выявлении гипертрофии миокарда.

Гипертрофия миокарда может быть проявлением не только первичной (идиопатической, наследственной) гипертрофической кардиомиопатии, но и являться частым симптомом при наследственно обусловленном нарушении обмена веществ, нейромышечных и эндокринных заболеваниях, митохондриальной патологии, а так же быть следствием гемодинамических нарушений.

Точная распространенность заболеваний, протекающих с гипертрофией миокарда в настоящее время у детей не установлена. Многие заболевания остаются нераспознанными и приводят к летальному исходу. К трудностям правильной постановки диагноза можно отнести разнообразие

этиологических факторов, клинической картины, данных лабораторно-инструментальных обследований, отсутствие скринингового ЭхоКГ на первых месяцах жизни в большинстве регионов страны, позднюю обращаемость к кардиологу и/или педиатру в виду отсутствия жалоб, низкую осведомленность врачей в особенности касательно редких заболеваний. В связи с чем в настоящее время является необходимым создание алгоритма обследования детей для ранней постановки диагноза и подбора терапии. Своевременная диагностика и правильная интерпретация причин ГКМП поможет в значительной степени изменить прогноз, улучшить качество жизни пациентов и в некоторых случаях избежать летальных исходов.

С развитием медицины развиваются и возможности диагностики. В настоящее время в качестве маркеров заболеваний сердца во многие практические руководства по диагностике и ведению пациентов с кардиальной патологией включено определение уровня в сыворотке крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. Однако, измерение этого маркера у детей в особенности при вторичной гипертрофической кардиомиопатии, ассоциированной с синдромами мальформаций и метаболическими заболеваниями, а так же оценка влияния структурных и функциональных факторов, стимулирующих его секрецию, ранее не проводилась. В иностранной литературе представлены лишь единичные данные.

Вышеизложенное позволяет считать диссертацию В.С. Ермоленко, поставившей целью определить клинические и гемодинамические проявления при различных формах патологии сердца, сопровождающихся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста, для улучшения дифференциальной диагностики, своевременной и актуальной.

Полученные результаты, их научная новизна и достоверность

В.С.Ермоленко проведен анализ заболеваний, объединенных в одно исследование в связи с выявленной гипертрофией миокарда у детей до трех

лет. Работа выполнена на достаточном количестве материала. Всего обследовано 105 пациентов с различной патологией сердца. Большинство пациентов составили группу с первичной гипертрофической кардиомиопатией (44 ребенка), 39 детей вошли в группу с вторичной гипертрофической кардиомиопатией, которая оказалась разнородной по этиологическим факторам. Причиной включения в исследование больных с ремоделированием миокарда на фоне артериальной гипертензии (22 ребенка) явились ошибки при интерпретации причины гипертрофии миокарда и неправильные направляющие диагнозы при поступлении в кардиологическое отделение НЦЗД.

Пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное клиничко-инструментальное исследование с определением уровня NT-proBNP и по необходимости применялись дополнительные методы обследования и консультации специалистов.

Исследования показали, что несмотря на частую выявляемость гипертрофии миокарда уже внутриутробно, постановка диагноза была возможно только при обследовании в федеральном центре. Так же в работе обращено внимание, что у пациентов с ремоделированием миокарда на фоне артериальной гипертензии, несмотря на отличительные особенности данных ЭхоКГ, по месту жительства не проводилось измерение артериального давления, что является обязательным при осмотре пациентов.

Благодаря результатам проведенного исследования не только удалось сравнить возраст дебюта заболевания, жалобы, симптомы заболеваний, наследственность, правильность постановки диагноза, но так же и выделить отличительные особенности данных лабораторно – инструментальных исследований. Так по результатам ультразвукового исследования сердца выявлены следующие особенности: для детей раннего возраста с первичной ГКМП характерна асимметричная гипертрофия левого желудочка, преимущественно за счет межжелудочковой перегородки без признаков обструкции и редким (7%) вовлечением правого желудочка. У детей с

синдромами мальформаций наряду с асимметричной гипертрофией левого желудочка регистрировалась и гипертрофия правого желудочка (50%), в большом проценте случаев (78,9%) выявлена обструкция выходного тракта левого и/или обоих желудочков. Особенности ультразвуковых параметров пациентов с гипертрофией миокарда, ассоциированной с метаболическими заболеваниями – симметричность, выраженность и частое сочетание гипертрофии миокарда обоих желудочков без признаков обструкции, но с развитием систолической дисфункции. Пациенты с ремоделированием сердца на фоне артериальной гипертензии отличались равномерной незначительной симметричной гипертрофией левого желудочка без признаков обструкции.

В работе В.С.Ермоленко впервые представлены данные сравнительной оценки уровня NT-proBNP во всех группах, а так же показано его изменение через год на фоне лечения. Установлено, что повышение уровня NT-proBNP, выявленное во всех группах, в большей степени свидетельствует о тяжести течения заболевания и не может являться критерием дифференциальной диагностики в сравниваемых группах пациентов.

Достоверность исследования определяется достаточным объемом материала, обоснованностью использования методик исследования. Результаты лабораторно-инструментальных исследований получены автором при использовании стандартизованных диагностических методов, на сертифицированном оборудовании.

Научно-практическая значимость

В работе В.С.Ермоленко определены особенности дебюта, клинической картины, данных лабораторно-инструментальных обследований пациентов с гипертрофией миокарда, выявленной в раннем детском возрасте. Сочетание ретроспективного анализа, комплексного клинико-инструментального обследования и катamnестического наблюдения позволило разработать алгоритм дифференциальной диагностики.

Проведенное исследование показало значимость скринингового ЭхоКГ в первые месяцы жизни ребенка для ранней диагностики заболеваний даже в случае отсутствия жалоб. Важно подчеркнуть, что для правильной и своевременной постановки диагноза зачастую требуются высокоспециализированные исследования. Однако, при первичном осмотре ребенка врач должен учитывать не только результаты инструментально-лабораторных исследований, но и особенности анамнеза, жалоб, наследственности, особенностей фенотипа, на основании чего возможно заподозрить вторичный генез гипертрофии миокарда и продолжать диагностический поиск, что отражено в работе В.С.Ермоленко.

Выявленное в работе повышение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида доказало его значение в выявлении патологии сердечно-сосудистой системы среди множества других болезней, зачастую схожих в связи с малой специфичностью клинических проявлений.

Внедрение в практику

Результаты, полученные В.С.Ермоленко в ходе проведенного исследования, имеют большое практическое значение и высокий уровень внедрения. В настоящее время они широко используются в работе кардиологов и врачей - педиатров кардиологического отделения ФГАУ «НЦЗД», отделения диагностики и восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы ФГАУ «НЦЗД».

Основные положения диссертационной работы и вытекающие из нее выводы доложены и обсуждены на ведущих Российских семинарах и конгрессах педиатров и кардиологов. По материалам исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Публикации полно представляют материалы диссертационного исследования.

Общая характеристика работы

Работа выполнена по традиционному плану и изложена на 207 страницах машинописного текста. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 2 главы собственных результатов исследования, главы с обсуждением, выводами и практическими рекомендациями. В работу включено 53 таблицы и 87 рисунков. Список литературы включает в себя 9 отечественных и 164 зарубежных источников.

Введение содержит информацию об актуальности работы и четко сформулирована цель работы с логично вытекающими задачами.

В обзоре литературы освещены вопросы этиологии, классификации, особенностей лабораторно-инструментальных методов исследования гипертрофической кардиомиопатии. Большое внимание уделено заболеванием, ассоциированным с гипертрофией миокарда. Отдельно выделены данные о системе натрийуретических пептидов, использовании их в клинической практике. Обзор литературы, как и вся диссертация, написаны доступным языком, читается с интересом.

В главе «Объем и методы исследования» изложен дизайн научной работы, указаны критерии включения в исследование и исключения, описаны группы пациентов.

В главах 3 и 4 представлены результаты собственных исследований. В 3 главе отражены результаты клинической характеристики пациентов, включенных в работу. Проведен анализ семейного анамнеза, возраста и характера выявления изменений со стороны сердца, причины необходимости проведения ЭхоКГ, а так же субъективные проявления заболевания и данные осмотра пациентов.

В 4 главе подробно изложены результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, основной задачей которых являлось выявить особенности течения заболеваний при сравнении всех групп пациентов. Большое внимание в этой главе уделено системе

натрийуретических пептидов, представлены медианы значений NT-proBNP в каждой из исследуемых групп до и после лечения, проведена оценка взаимосвязи с выраженностью гемодинамических нарушений, стадией хронической сердечной недостаточности, данными инструментальных исследований. Детально описаны особенности ультразвукового обследования сердца и данных электрокардиографии с оценкой жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

В главе «Обсуждение результатов исследования» проведен тщательный анализ полученных данных. Практические рекомендации сформулированы четко и представляют собой алгоритм дифференциальной диагностики гипертрофии миокарда у детей раннего и дошкольного возраста. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В процессе изучения диссертации и в рамках дискуссии у меня возник следующий вопрос к диссертанту: считаете ли Вы возможным (перспективным) включить определение уровня NT-proBNP в показания для проведения миоэктомии у детей с ГКМП.

Заключение

Диссертационная работа Ермоленко Василисы Сергеевны «Дифференциальная диагностика гипертрофии миокарда при различных формах патологии сердца у детей раннего возраста» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке диагностических критериев гипертрофии миокарда у детей раннего возраста, что имеет важное теоретическое и практическое значение для развития педиатрии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г.), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ермоленко Василиса Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент:

Кандидат медицинских наук,

первый заместитель директора, доцент кафедры

педиатрии медицинского института ФГБОУ ВПО

«Российский университет дружбы народов»

Минобрнауки России

М. Г. Кантемирова

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6

Тел.: +7 (495) 434-53-00

E-mail: (kantemirova_mg@pfur.ru)

Подпись доцента, к.м.н. М.Г. Кантемировой заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета

Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

кандидат медицинских наук

«27» сентября 2016 г



В. Максимова