

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, профессора кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Котлуковой Натальи Павловны на диссертационную работу Жаровой Ольги Павловны на тему ««Диагностика и лечение кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у детей раннего возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа О.П. Жаровой посвящена проблеме совершенствования диагностических и лечебных подходов при кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у детей раннего возраста. Стоит отметить, что в детской популяции, особенно среди детей раннего возраста, ремоделирование миокарда по дилатационному фенотипу может развиваться по целому ряду причин, причем некоторые из них являются потенциально курабельными и требуют от врача быстрой диагностики для возможности своевременного начала специфического лечения. В настоящее время, безусловно, важным является проведение молекулярно-генетической диагностики, а выявление мутаций будет указывать на целесообразность генетического обследования и консультирования семьи для выявления заболевания у родственников на ранних сроках и предотвращения повторного рождения больных детей в семье. При этом, важна правильная интерпретация полученной информации с точки зрения патогенности выявленных мутаций, их

связи с клиникой и прогнозом, что диктует необходимость консультирования с врачом-генетиком.

Основным клиническим проявлением кардиомиопатии с дилатационным фенотипом, определяющим тяжесть состояния и прогноз заболевания, является хроническая сердечная недостаточность. Медикаментозное лечение хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии позволяет добиться уменьшения выраженности симптомов недостаточности кровообращения, улучшения или даже восстановления сократительной функции миокарда, меняя, таким образом, прогноз заболевания. Кроме того, в последнее время стало доступным хирургическое лечение хронической сердечной недостаточности, применение которого на практике позволяет добиться улучшения у пациентов с неэффективностью стандартных схем терапии. Однако до настоящего времени среди педиатров и даже кардиологов наблюдается определенная «разногласица» в тактике медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей, что связано как с недостаточной информированностью, так и с отсутствием четких алгоритмов назначения лекарственных препаратов, особенно, у пациентов первого года жизни и детей раннего возраста. Информированность о возможностях применения немедикаментозных методах лечения (сердечная ресинхронизирующая терапия, «искусственный» желудочек сердца, пластика и протезирование клапанов, трансплантация сердца) еще более низкая.

Учитывая вышеизложенное, изучение причин кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у детей раннего возраста и современных подходов к лечению при данном заболевании является актуальным исследованием и имеет большую практическую значимость.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и результатов исследования**

Диссертация О.П. Жаровой является ретроспективно-проспективным нерандомизированным наблюдательным исследованием, основанным на достаточном клиническом материале – 106 пациентов раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, соответствующих критериям включения в исследование. На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цель и задачи исследования. Полученные результаты детально проанализированы с использованием современных методов статистической обработки материала, что в совокупности с достаточной выборкой и использованием широкого спектра современных обследований подтверждает обоснованность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования неоднократно обсуждены на различных отечественных конференциях, по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 – в печатных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

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

Впервые в Российской популяции детей с дебютом дилатационного фенотипа кардиомиопатии в раннем возрасте изучены этиологические причины заболевания. Выявленные клинические особенности пациентов с различными формами кардиомиопатий позволили диссертанту сформулировать алгоритм дифференциальной диагностики при дебюте кардиомиопатии с дилатационным фенотипом в раннем возрасте.

Автором проведен анализ современной комбинированной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у детей раннего возраста с дилатационным фенотипом кардиомиопатии, применяемой в отделении кардиологии, статистически доказана ее высокая эффективность, а также предложена схема титрования доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, позволяющая достичь терапевтической дозы данных препаратов без формирования побочных эффектов.

Впервые научно обосновано применение немедикаментозных методов лечения – сердечной ресинхронизирующей терапии и хирургического вмешательства по поводу недостаточности митрального клапана, доказана их результативность в виде уменьшения выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности, стабилизации или улучшения показателей лабораторно-инструментального обследования, возможности снизить медикаментозную нагрузку.

На основе анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных впервые выявлены предикторы неблагоприятного исхода заболевания у детей с дебютом дилатационного фенотипа кардиомиопатии в раннем возрасте. Полученные результаты имеют большую практическую значимость, способствуя своевременному выявлению детей с потенциально неблагоприятным течением заболевания и проведению тщательного регулярного мониторинга их клинического статуса. Несомненно, диссертационная работа Жаровой О.П., ее выводы и практические рекомендации, – это серьезное подспорье для практикующих педиатров и детских кардиологов.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация Жаровой Ольги Павловны состоит из введения,

обзора литературных данных, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Общий объем работы составляет 181 страницу машинописного текста, иллюстрированного 26 таблицами и 24 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены положения, выносимые на защиту, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, содержащая обзор литературы по теме, содержит подразделы, посвященные этиологическим причинам развития дилатационного фенотипа кардиомиопатии, клиническим и лабораторно-инструментальным характеристикам заболевания, современным аспектам медикаментозного и немедикаментозного лечения, а также предикторам исхода.

Вторая глава диссертации посвящена описанию дизайна исследования, критериев включения и исключения, клинических и лабораторно-инструментальных методов, которые были использованы для решения поставленных задач.

В третьей главе подробно описаны результаты проведенного исследования. В первой подглаве представлена подробная клиническая характеристика пациентов с указанием гендерно-возрастных и анамнестических данных, а также результатов объективного осмотра. Далее представлено подробное описание выявленных этиологических причин заболевания, приведены результаты молекулярно-генетического обследования. В следующем подразделе изложены результаты лабораторно-инструментального обследования. В

четвертой подглаве проведена оценка эффективности медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности на основании статистического анализа динамики функционального класса хронической сердечной недостаточности и лабораторно-инструментальных показателей обследования, представлена разработанная схема титрования доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов. В следующих разделах автор представляет результаты немедикаментозных методов лечения хронической сердечной недостаточности, которые были применены у детей с недостаточной эффективностью комбинированной медикаментозной терапии, а именно - сердечной ресинхронизирующей терапии и хирургической коррекции недостаточности митрального клапана. Завершающая подглава посвящена исходам заболевания и описанию выявленных клинических и лабораторно-инструментальных факторов неблагоприятного исхода.

В четвертой главе приводится анализ результатов, полученных в ходе работы, и их сопоставление с данными других исследователей. Отрадно, что полученные диссертантом данные о процентах положительной динамики и выживаемости у столь тяжелого контингента детей не ниже, а даже выше, чем в других, в том числе, зарубежных исследованиях.

В диссертации помимо наглядных рисунков и графиков приведены клинические примеры наиболее интересных пациентов, иллюстрирующих различные положения диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют научную новизну и практическую ценность.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Мелкие замечания в оформлении не являются принципиальными.

Вопросы:

1. У 16 пациентов в анамнезе отмечались симптомы перенесенной инфекции (вероятно, вирусной этиологии), что совершенно справедливо не позволяло автору косвенно исключить перенесенный миокардит с последующим дебютом кардиомиопатии либо смешанной, либо чисто поствоспалительной природы. В какие сроки, согласно данным анамнеза, до дебюта кардиомиопатии было зафиксировано наличие инфекционного процесса? Есть ли смысл, по мнению диссертанта, определять временные ограничительные рамки (год назад, три месяца, неделя) или педиатру достаточно просто зафиксировать факт перенесенной инфекции?
2. Оценивалась ли диссертантом связь между степенью митральной недостаточности и показателями давления в легочной артерии? Параметры какого давления в легочной артерии приводятся в диссертации (систолическое, среднее) и какой вариант легочной гипертензии наблюдался у пациентов с дилатационным фенотипом кардиомиопатии? В связи с возможностью вопросов у педиатров о назначении ЛАГ-специфической терапии у детей с легочной гипертензией, каковы противопоказания к назначению данного вида лечения у

наблюдаемых пациентов с посткапиллярным (венозным) вариантом легочной гипертензии.

3. Одним из предикторов неблагоприятного исхода в диссертации рассматривается гипертрофия правого желудочка по результатам ЭКГ. При этом, данные о толщине стенок правого желудочка по данным ЭХОКГ отсутствуют. Была ли параллель между данными ЭКГ и ЭХОКГ в этих случаях? Если она не прослеживалась, то правильнее говорить о перегрузке правого желудочка, а не о его гипертрофии. С чем автор связывает ЭКГ-картину «гипертрофии» правого желудочка – с легочной гипертензией? Но признаки гипертрофии правого желудочка выявлены на ЭКГ у 11 детей, а легочная гипертензия у 33. Исходя из этого, стоит ли рассматривать данный ЭКГ-признак как предиктор неблагоприятного исхода, который явно носит в этих случаях неспецифический характер.

Заключение

Диссертационное исследование Жаровой Ольги Павловны на тему «Диагностика и лечение кардиомиопатии с дилатационным фенотипом у детей раннего возраста», выполненная под руководством д.м.н., профессора Басаргиной Елены Николаевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по разработке тактики дифференциальной диагностики и лечения у детей с дебютом дилатационного фенотипа кардиомиопатии в раннем возрасте, что является значимым для педиатрии.

По своей научной новизне, актуальности, теоретической и практической значимости, полноте изложения материалов и уровню внедрения диссертационная работа Жаровой О.П. соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Жарова Ольга Павловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08 – педиатрия, 14.01.05 - кардиология), профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации

19.08.22



Котлукова Наталья Павловна

Подпись профессора, д.м.н. Котлуковой Н.П. заверяю.

ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И.Пирогова Минздрава России,

к.м.н., доцент



О.М. Демина

Почтовый адрес учреждения:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России . 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru/>
Тел. +7(495)434-03-29, Факс. +7(495)434-61-29