

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет) Котлуковой Натальи Павловны на диссертационную работу Мвела Бупе Мумба на тему: «Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического лечения и последующей реабилитации детей с врождёнными пороками сердца» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

Врождённые пороки сердца (ВПС) — наиболее распространённая аномалия развития и ведущая причина гибели детей младшей возрастной группы. По данным отечественной статистики в России ежегодно рождается около 25000 детей с ВПС, из них до 70% нуждаются в хирургическом лечении сразу после рождения либо на первом году жизни, а остальные — в возрасте до 5 лет. При этом, несмотря на то, что своевременная диагностика и методы коррекции ВПС позволяют минимизировать послеоперационные осложнения, они все же могут возникать на любом этапе лечения. Доказано, что у детей с ВПС риск развития пневмонии, сепсиса и инфекционного эндокардита значительно выше, чем в популяции. Ранее считалось, что основной причиной инфекционных осложнений являются гемодинамические нарушения. Однако достижения в области кардиологии, иммунологии и генетики показали, что ВПС может быть маркером как первичных, как и вторичных

иммунодефицитов, в связи с этим дооперационное выявление иммунологической недостаточности позволит не только улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов, но также снизить экономические расходы.

Учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Мвела Б.М., целью которого является оценка значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом определения уровня TREC/KREC в периферической крови у новорождённых и детей первых месяцев жизни с ВПС для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации, является актуальным.

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

Основные положения, вынесенные автором на защиту, соответствуют результатам диссертационного исследования и свидетельствуют о решении всех поставленных задач. Сформулированные выводы логично вытекают из анализа полученных в ходе исследования данных.

Дизайн исследования логически выстроен в соответствии с целью и задачами исследования. Практические рекомендации, сформулированные в работе по итогам исследования, реальны для работы педиатров, детских кардиологов и кардиохирургов и, несомненно, будут способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи детям с ВПС.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, из них 3 – в журналах, включённых в международную базу данных Scopus, 4 – иные публикации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Объём выполненного исследования и обработка полученных данных позволяют говорить о достоверности полученных автором результатов, базирующихся на принципах доказательной медицины.

Научная новизна определяется полученными в результате исследования новыми научными данными, значимыми для медицинской науки и практического здравоохранения, а именно: впервые в России в оценке иммунного статуса большой популяции пациентов с ВПС использованы новые скрининговые методики (TREC/KREC) изучения иммунологической недостаточности. Автором впервые на основании новых скрининговых методик (TREC/KREC) подтверждена высокая частота иммунологической недостаточности с нарушениями Т-клеточного звена у пациентов с критическими цианотическими ВПС и пороками конотрункуса по сравнению с детьми с простыми ВПС и ВПС без артериальной гипоксемии.

Автором было доказано, что недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, установленная у детей с синдромальными формами ВПС и ВПС в сочетании со множественными ВПР в 100% наблюдений, не позволяет исключать у этой категории первичные иммунодефициты (ПИД). Диссертантом показано значимое увеличение инфекционных осложнений у детей с ВПС и низкими показателями TREC в послеоперационном периоде по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга.

Научную новизну представляет разработанный автором протокол дооперационного обследования, который способен оказать помощь в выявлении у детей с ВПС дефекты иммунитета для последующей целенаправленной коррекции.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Структуру диссертации определили характер поставленных задач и логика исследования. Обсуждаемая работа обосновывает необходимость и определяет конкретные направления решения такой важной задачи, как оценка значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорождённых и детей первых месяцев жизни с врождёнными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации. Практическая значимость не вызывает сомнений, так как в проведенном диссертационном исследовании обосновано значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического лечения и последующей реабилитации детей с ВПС.

В исследовании реализован новый подход к выявлению иммунодефицитов у детей с ВПС с высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических операций по поводу ВПС.

Автором разработан протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC, а также доказана перспективность его использования с целью дооперационной коррекции для снижения риска инфекционных послеоперационных осложнений.

Автором предложены рекомендации для кардиологов первичного звена и специалистов стационаров педиатрического, кардиологического и кардиохирургического профиля по до- и послеоперационному наблюдению детей с ВПС с риском инфекционных осложнений.

Основные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику кардио-пульмонологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская инфекционная клиническая больница №6 Департамента здравоохранения г. Москвы», кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Подольская детская

больница», отделений раннего возраста НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России, а также в практическую работу кафедры детских болезней и кафедры детской кардиологии с курсами сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии врождённых пороков развития факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Результаты исследования могут быть использованы в кардиологических, кардиохирургических и педиатрических учреждениях российского и зарубежного здравоохранения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема и научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществлённого объёма вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований с обсуждением

полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы.

В первой главе «Обзор литературы» диссертантом проведен анализ основных научных публикаций по теме диссертации с демонстрацией достижений в этой области, обсуждением спорных вопросов, и обоснованно сформулирована необходимость собственного исследования с целью оценки значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорождённых и детей первых месяцев жизни с врождёнными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором дана общая характеристика обследованных пациентов, изложены методы исследования и статистического анализа.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» диссертантом подробно изложены полученные результаты с детальной клинической характеристикой детей с ВПС; отдельно обсуждены бледные и цианотические ВПС, критические состояния при ВПС, конотрункальные ВПС и синдромальные формы, описаны показания к оперативному вмешательству и основные виды кардиохирургического лечения. Представлен спектр послеоперационных осложнений.

Текстовая часть четвертой главы, посвящена результатам дооперационного иммунологического скрининга и их прогностическому значению в развитии послеоперационных осложнений. Проведен статистический анализ TREC/KREC как в целом по группе обследованных детей, путем сравнения полученных данных с референсными значениями для здоровых детей данной возрастной группы, так и в зависимости от вида ВПС (бледные и цианотические, конотрункальные и неконотрункальные, пациенты, находящиеся в критическом и некритическом состоянии). Объективность полученных данных убедительна. В диссертации отсутствует

отдельная глава «Обсуждение полученных результатов» но, при этом, они обсуждаются и анализируются по ходу изложения в третьей и четвертой главах.

В заключении диссертант обобщает результаты проделанной работы, а выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и в полной мере отражают поставленные задачи.

Список литературы включает 247 источников (36 на русском и 211 на английском языках). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 27 таблиц (из них 3 таблицы в приложениях) и 3 приложениями.

Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат кратко и содержательно отражает диссертационную работу и оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Высоко оценивая работу с точки зрения теоретической и практической значимости, позволю себе задать несколько вопросов, возникших в ходе ознакомления с ее содержанием.

1. Практически у четверти обследованных пациентов с ВПС получены данные, свидетельствующие об иммунологической недостаточности клеточного иммунитета по уровню TREC. Какой причиной диссертант может объяснить различие в показателях клеточного (TREC) и гуморального (KREC) иммунитета со снижением показателей первого из них и практически нормальными показателями второго?

2. Проводилось ли пациентам со сниженными показателями TREC ультразвуковое обследование тимуса в дооперационном периоде на предмет

его гипо/аплазии как одной из причин недостаточности клеточного иммунитета? Например, известно, что синдром микроделеции 22-й хромосомы с конотрункальными ВПС сопровождается такой патологией. Вопрос касается именно дооперационного обследования, так как обследование в послеоперационном периоде не имеет смысла в связи с полной или частичной резекцией вилочковой железы в ходе операции.

3. Настоящее диссертационное исследование проводилось в период 2021-2023 гг., а с 2023 г. в работу неонатальных служб РФ включена программа расширенного скрининга новорожденных, куда включено обследование TREC/KREC для исключения первичных иммунодефицитов. В связи с этим насколько актуальной с этой точки зрения автору представляется первая практическая рекомендация по проведению иммунологического скрининга у новорожденных с ВПС?

Замечания:

1. Первый вывод диссертации не является таковым, поскольку к нему не сформулирована задача; правильнее его отнести к последнему абзацу заключения в качестве завершающего и обобщающего предложения.
2. В четвертом выводе дана характеристика уровня лимфоцитов в гемограмме пациентов с пониженными уровнями TREC. В основном тексте диссертации данному анализу посвящено несколько страниц. К сожалению, в автореферате этот фрагмент отсутствует.
3. Имеют место технические погрешности.

Предлагаемые вопросы носят дискуссионный характер, а замечания не имеют принципиального значения, не влияя на основную концепцию работы.

Автор хорошо знаком с основной литературой по рассматриваемым в работе проблемам, положения диссертации изложены логично с научной точки зрения, доказательны и наглядно продемонстрированы предложенными рисунками и таблицами.

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Полученные автором результаты работы и разработанный протокол дооперационного обследования детей с ВПС для выявления дефектов иммунитета могут быть использованы врачами педиатрами и детскими кардиологами.

Считаю, что представленное к защите исследование весьма актуально, а его результаты вносят существенный вклад в развитие педиатрической службы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Мвела Бупе Мумба на тему: «Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического лечения и последующей реабилитации детей с врождёнными пороками сердца», выполненную под руководством доктора медицинских наук, профессора Дегтяревой Елены Александровны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение такой важной научной задачи, как оценка значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорождённых и детей первых месяцев жизни с врождёнными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации, а разработанный протокол дооперационного скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC и предложенные рекомендации имеют важное значение для педиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мвела Бупе Мумба, достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор, доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),

Заслуженный врач РФ

Котлукова Наталья Павловна

«26» августа 2025г.

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

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И.Пирогова Минздрава России

(Пироговский Университет), к.м.н., доцент  Демина Ольга Михайловна

Почтовый адрес учреждения:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет)

117997, Российская Федерация г.Москва, ул. Островитянова, дом 1

E-mail: rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru/>

Тел. +7(495)434-03-29, Факс. +7(495)434-61-29

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1