

«Утверждаю»
И.о. проректора
по научной и международной деятельности
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
Медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

к.м.н. доцент Ишемгулов Р.Р.

Ишемгулов Р.Р.

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости работы Мвела Бупе Мумба на тему «Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического лечения и последующей реабилитации детей с врожденными пороками сердца», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Мвела Бупе Мумба относится к числу актуальных научно-практических работ, которая посвящена оценке значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации. Не вызывает сомнений тот факт, что врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенным типом врожденных пороков развития и основной причиной младенческой заболеваемости и смертности во всем мире.

Несмотря на значительные улучшения в лечении и выживаемости, дети с ВПС имеют повышенный риск инфекционных заболеваний с развитием тяжелых осложнений. Согласно литературным данным, у детей с ВПС

происходит снижение клеточного иммунного ответа на инфекцию и повышение уровня маркеров воспаления, что подтверждает роль иммунной системы в развитии осложнений при ВПС.

Эта проблема может быть решена внедрением протокола скринингового иммунологического обследования с использованием показателей TREC/KREC у детей с ВПС, позволяющего выявить дефекты иммунитета для последующей целенаправленной коррекции. С учетом выше сказанного диссертационная работа Мвела Бупе Мумба является актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Диссертационное исследование Мвела Бупе Мумба на тему «Значение диагностики иммунологической недостаточности для успеха хирургического лечения и последующей реабилитации детей с врожденными пороками сердца» посвящено оценке значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации, что соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия.

Теория исследования базируется на анализе имеющихся данных о том, что в последние десятилетия для оценки функции клеточного иммунитета используются ДНК-маркеры TREC (T-cell Receptor Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов Т-клеточного рецептора) и KREC (kappa-deleting Recombination Excision Circle эписомальная кольцевая молекула ДНК, образующаяся при реаранжировке генов В-клеточного рецептора), а изучение их количества помогает выявить нарушения в иммунной системе, которые могут привести к серьезным проблемам со здоровьем. Кроме того, TREC и KREC являются

важными показателями развития и функционирования иммунной системы у новорожденного.

Являются важными выводы диссертанта о том, что иммунодефицитные состояние на фоне ВПС сопровождаются высоким риском инфекционных осложнений, в том числе после кардиохирургических вмешательств, поэтому разработка новых методов раннего скрининга иммунитета у детей с ВПС может способствовать снижению инфекционных осложнений и летальности.

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

Научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе, получены соискателем в результате анализа предшествующих разработок и собственных исследований. Представленные выводы корректны и соответствуют поставленным задачам.

Первый вывод основывается на проведенном впервые в РФ комплексном клинико-функциональном и иммунологическом обследовании Тн В-клеточного иммунитета методом изучения TREC и KREC у 200 новорожденных и детей первых месяцев жизни с ВПС, госпитализированных в кардиохирургические отделения, что имеет важное значение для оценки риска развития послеоперационных инфекционных осложнений. Вывод достоверен и отражает выполненную соискателем работу.

Второй вывод является новым и достоверным. Основывается на полученным в ходе исследования результатов, которые показали, что иммунологическая недостаточность (по скринингу TREC/ KREC) у детей с ВПС наблюдается достаточно часто (в 22,5% наблюдений) и всегда (100%) — при синдромальных формах ВПС (синдром Дауна, синдром Ди Джорджи, синдром Вильямса, фетальный алкогольный синдром), а также при множественных пороках развития.

Третий вывод новый и достоверный. Основывается на полученным в ходе исследования результатов. Доказано, что нарушение Т-клеточного иммунитета по уровню TREC у детей с ВПС встречаются значимо чаще, чем нарушения В-клеточного иммунитета по уровню KREC (22,5% и 1 % наблюдений соответственно).

Четвертый вывод новый и достоверный. Установлено, что из 47 пациентов с пониженными уровнями TREC у 23,4% (n=11) детей наблюдается значительное снижение уровня лимфоцитов, тогда как у 76,5% (n=36) количественное содержание лимфоцитов остается в норме. Снижение TREC на фоне нормального уровня лимфоцитов подтверждает их функциональную недостаточность и необходимость проведения дополнительных исследований Т-клеточного иммунитета у детей с ВПС.

Пятый вывод новый и достоверный. Выявлено, что инфекционные осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, пневмонии, трахеобронхиты, ринофарингиты, отиты, нагноение послеоперационной раны) наблюдались статистически значимо чаще у 47 (23,5%) детей со сниженными значениями TREC по сравнению с детьми с нормальными показателями TREC, соответственно в 36,2% (n=17) и 3,6% (n=5) наблюдений ($p < 0,001$).

Шестой вывод новый и достоверный. Показано, что детям с выявленной иммунологической недостаточностью (n=47), но не имевшим послеоперационные инфекционные осложнения (n=30; 63,8%) были проведены более простые, менее инвазивные, менее длительные операции, однако при паллиативных или этапных кардиохирургических вмешательствах они представляют группу риска инфекционных осложнений последующих операций и интеркуррентных заболеваний.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, использованием системностью исследовательских действий, применением современных методов статистической обработки информации.

Научная новизна обусловлена тем, что впервые в России в оценке иммунного статуса детей с ВПС были использованы новые скрининговые методики (TREC/KREC) для изучения иммунологической недостаточности.

Автором на основании новых скрининговых методик (TREC/KREC) подтверждена высокая частота иммунодефицитных состояний 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.

Кроме того, в ходе исследования выявлено, что недостаточность Т-клеточного звена иммунитета характерна для детей с синдромальными формами ВПС и при ВПС в сочетании с множественными ВПР в 100% наблюдений, что не позволяет исключать у этой категории первичные иммунодефициты.

Также диссертантом установлено значимое увеличение инфекционных осложнений у детей с ВПС и низкими показателями TREC (34%) в послеоперационном периоде по сравнению с детьми с ВПС и нормальными показателями иммунологического скрининга (3,6%).

Автором предложен новый протокол дооперационного обследования, позволяющий выявить дефекты иммунитета для последующей целенаправленной коррекции.

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко и полностью отражены в ходе научной работы.

Научно-практическая значимость исследования

С точки зрения научной и практической ценности представленной работы автором реализован новый подход к выявлению иммунодефицитов у детей с ВПС с высоким риском инфекционных осложнений кардиохирургических операций по поводу ВПС.

Автором разработан и внедрен в клиническую практику 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.

Разработанные для кардиологов первичного звена и стационаров педиатрического, кардиологического и кардиохирургического профиля практические рекомендации по до- и послеоперационному наблюдению детей с ВПС позволят снизить риск инфекционных осложнений.

Личный вклад автора в исследовании

Автором лично проведены обследование 200 пациентов, включенных в исследование, обработка и анализ полученных результатов. Автором самостоятельно обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Автором лично проведена систематизация и статистическая обработка полученных результатов. При участии и лично автором была проведена подготовка основных публикаций по выполненной работе на тему диссертации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования по своей новизне, научной и практической значимости имеют важное значение и могут быть рекомендованы к использованию в образовательном процессе обучения ординаторов,

аспирантов, студентов, на курсах повышения квалификации и в рамках непрерывного образования педиатров, детских кардиологов, детских, а также в учреждениях практического здравоохранения для диагностики иммунологической недостаточности у новорожденных и детей первых месяцев жизни с ВПС, что обеспечивает несомненную научную и практическую значимость исследования.

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Всего по теме диссертационного исследования опубликовано 13 статей, из них 4 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и включенных в международную базу данных Scopus, 3 — иные публикации; 6 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана в традиционном стиле и по оформлению соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, двух глав собственных исследований с обсуждением полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 249 источников (37 на русском и 212 на английском языках). Работа иллюстрирована 25 рисунками, 27 таблицами (из них 3 таблицы в приложениях) и 3 приложениями.

В **первой главе** «Обзор литературы» показаны особенности различных видов ВПС, подробно описаны методы хирургической коррекции ВПС. Представлены данные о связи иммунодефицитных состояний с ВПС, а также проведен критический анализ используемых методов диагностики иммунодефицитов у детей первых месяцев жизни с ВПС. Глава написана

хорошим литературным языком, в ней автор показал глубокие знания изучаемого вопроса. Изложенные данные хорошо проанализированы и осмыслены диссертантом.

Во **второй главе** «Материалы и методы исследования» автором дана характеристика пациентов, включенных в исследование, представлен дизайн исследования, подробно описаны использованные методы исследования, в том числе статистического анализа.

В **третьей главе** диссертант подробно описывает полученные результаты общего обследования пациентов, включенных в исследования, дает подробную характеристику ВПС.

В **четвертой главе** автором представлены результаты дооперационного иммунологического скрининга с обоснованием их прогностического значения в развитии послеоперационных осложнений.

Заключение содержит итоги проделанной работы.

Выводы автора логичны, обоснованы и вытекают из поставленных задач научной работы и результатов проведенного исследования.

Диссертация выполнена на основе тщательного анализа достаточного количества фактического материала, теоретически обобщенного и систематизированного. Представленные в работе **практические рекомендации** по дооперационной диагностике иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с ВПС могут быть использованы в работе кардиологов первичного звена и стационаров педиатрического, кардиологического и кардиохирургического профиля.

Все вышесказанное позволяет дать положительную оценку представленной работе, однако имеются несколько вопросов, на которые хотелось бы получить разъяснения:

1. Есть ли зависимость показателей TREC и KREC от вида выполненной операции?

2. Выявлены ли какие-либо возрастные особенности TREC и KREC у детей с ВПС?

Все указанные вопросы не касаются основных положений, многосторонне изложенных и проанализированных в диссертации, а вызваны теоретическим интересом к общей проблематике диагностики иммунологической недостаточности у детей с ВПС и не снижают высокой положительной оценки работы.

Автореферат и опубликованные статьи отражают все основные положения диссертации.

Таким образом, диссертационное исследование Мвела Бупе Мумба на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, такой как оценка значимости дооперационной диагностики иммунологической недостаточности новым скрининговым методом у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными пороками сердца для разработки рекомендаций по профилактике инфекционных послеоперационных осложнений и последующей реабилитации, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении 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 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.)предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мвела Бупе Мумба, достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, протокол 11 от 24.05.2025 года и направляется в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу 118991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2).

Заведующая кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

 Л.В. Яковлева

Подпись д.м.н., профессора Л.В. Яковлевой заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
д. фарм. н., профессор



С.А. Мещерякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3

Контактный телефон: 8(347)272-11-60

Адрес электронной почты: rectorat@bashgmu.m

Адрес официального сайта: www.bashgmu.ru