

ОТЗЫВ

официального оппонента Первуниной Татьяны Михайловны

доктора медицинских наук, доцента

о диссертационной работе Нелуновой Туйары Ивановны

«Клинико-эпидемиологические аспекты врожденных пороков сердца у новорожденных в Республике Саха (Якутия)», представленной к защите

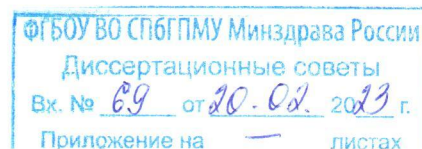
в диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертационной работы

Работы, посвященные раскрытию этиологии, механизмов патогенеза врожденных пороков сердца, традиционно относятся к одному из самых актуальных направлений исследований в современной неонатологии и педиатрии. Около 30% врожденных пороков сердца относят к тяжелым – потенциально летальным, а общая распространенность пороков в мире достаточно вариабельна (5-9 случаев на 1000 рожденных живыми). Модернизация и развитие здравоохранения в последние годы позволили повысить выживаемость детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, что существенно изменило качество жизни этих пациентов.

В связи с этим, изучение рисков формирования ВПС у плода и поиск путей профилактики ВПС выходит на первый план. Различие частоты врожденных пороков сердца в разных этносах и известная ассоциация распространенности врожденных пороков сердца с уровнем экономического развития страны, а также с наличием техногенных и естественных поллютантов в месте проживания семьи приводят к выводу о наличии широкого спектра управляемых факторов риска формирования врожденных пороков сердца. Это позволяет надеяться на то, что адекватное планирование



профилактических мероприятий может существенно снизить распространенность врожденных пороков сердца в популяции, причем, трудно ожидать, что список этих профилактических мероприятий будет одинаковым для всех регионов, поскольку спектр факторов риска, вероятнее всего, будет неодинаков.

Актуальной проблеме поиска факторов риска формирования врожденных пороков сердца у новорожденных в гетерогенной по этническому составу, чрезвычайно разнообразной по социально-экономическому укладу и спектру естественных и техногенных загрязнений Республике Саха (Якутия) посвящена диссертация Т.И. Нелуновой, результаты которой заложили основу для формирования концепции профилактики формирования врожденных пороков сердца и совершенствования медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца.

Научная новизна

Диссертационная работа Нелуновой Т.И. расширяет традиционные представления о клинико-эпидемиологических характеристиках ВПС в гетерогенной популяции Республики Саха (Якутия).

Положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают научной новизной.

Впервые в диссертационном исследовании получены результаты по распределению частоты случаев ВПС у новорожденных по социально-территориальным зонам Республики Саха (Якутия) с учетом типа ВПС по тяжести клинической картины и прогноза.

Достаточно убедительно доказано, что в Республике Саха (Якутия) проживание семьи в промышленной зоне, наличие профессиональных вредностей у родителей не входят в факторы риска формирования врожденных пороков сердца, и различия в частоте выявления врожденных пороков сердца не обусловлены различием уровня медицинского

обслуживания в разных социо-территориальных зонах.

Впервые этническая характеристика ребенка в совокупности с местом постоянного проживания семьи определены как фактор риска формирования врожденного порока сердца у ребенка. С учетом известной низкой плотности населения, неразвитостью транспортной инфраструктуры и особенностей образа жизни некоторых этнических групп впервые высказано предположение о возможной высокой значимости эффекта основателя как фактора риска формирования врожденного порока сердца у ребенка.

Впервые детально описана связь социальных и демографических факторов с риском формирования ВПС у ребенка и рассчитан социо-демографический индекс (SDI) как в целом для Республики Саха (Якутия), так и для отдельных социо-территориальных зон, и показана возможность его использования в качестве интегрального индикатора частоты врожденных пороков сердца при расчете на основе методологии Федеральной статистической службы РФ, а не данных Всемирного банка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования Нелуновой Т. И. отражают основные клинико-эпидемиологические аспекты ВПС у новорожденных Республики Саха (Якутия).

Теоретическая значимость работы заключается в том, что на примере риска формирования ВПС у ребенка в ходе мультифакторного моделирования показана возможность оценки значимости каждого из факторов в причинно-следственных комплексах, описывающих патологические процессы или рост и развитие ребенка.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что они являются основой для совершенствования работы педиатрической и детской кардиологической службы с учетом этнической гетерогенности, и социально-демографического статуса каждого района Республики Саха (Якутия).

Материалы исследования являются основой для планирования комплекса профилактических мероприятий по снижению заболеваемости и смертности новорожденных и детей, совершенствования системы высокотехнологической медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца в Республике Саха (Якутия). Практическое применение данной работы позволит снизить показатели детской смертности, инвалидизации и позволят улучшить качество жизни детского населения Республики Саха (Якутия).

Достоверность полученных результатов

В исследование включено 1824 новорожденных детей с впервые выявленными врожденными пороками сердца, диагностированными в соответствии с действующими методическими рекомендациями.

Обоснованность основных положений, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена, прежде всего, четко продуманным дизайном исследования. Цели и задачи исследования представлены ясно, соответствуют заявленной теме. Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленным задачам.

Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования. Методы исследования современны и информативны. Использованный клинический материал достаточен для вынесения обоснованных суждений. Достаточный объём и репрезентативность выборки, распределение по группам и способы статистической обработки материала, глубина проведённого анализа полученных результатов позволяют считать выводы и практические рекомендации достоверными.

Реализация и апробация результатов исследования

Полученные результаты использованы при диспансерном наблюдении детей с врожденными пороками сердца в отделении катамнеза Перинатального центра ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая

больница», а также при расчете потребности кардиохирургической помощи детскому населению в Республике Саха (Якутия). Результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования представлены на всероссийских (г. Москва, 2014; г. Киров, 2014; г. Якутск, 2014; г. Санкт -Петербург, 2018, 2019), и международных (г. Оулу, Финляндия, 2015; г. Копенгаген, Дания, 2018; г. Дублин, Ирландия, 2019) научно-практических конференциях.

Основное содержание диссертационной работы и ее результатов полностью отражены в 18 опубликованных научных работах, в том числе - 11 в статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Нелуновой Т.И. на тему «Клинико-эпидемиологические аспекты врожденных пороков сердца у новорожденных в Республике Саха (Якутия)» представляет собой комплексное научное исследование. Текст диссертации представляет собой построенное по традиционной схеме изложение, состоящее из введения, литературного обзора, описания результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы, содержащий 173 источников, из них - 114 публикаций зарубежных авторов.

Во **введении** обоснованы актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научно-практическая ценность и научная новизна работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В **литературном обзоре**, включающем в себя 5 разделов, представлены современные данные об этиологии, патогенезе и распространенности врожденных пороков сердца. Представлены современные сведения о распределении частоты новых случаев врожденных пороков сердца и

ассоциированной с ними смертности по странам и континентам Земного шара, анализ временных и географических трендов.

Очень хорошо представлен материал, описывающий современные представления об известной в настоящее время этиологии и факторах риска формирования врожденных пороков сердца.

В отдельные разделы выделены литературные данные, описывающие социально-демографические факторы риска формирования врожденных пороков сердца и генетические основы их формирования. Как известно, все гипотетические факторы риска развития врожденных пороков сердца принято условно делить на социально - гигиенические, медико-биологические и внешнесредовые. Причем, единства в подходах к такому делению и интерпретации вклада каждого фактора нет. В частности, спектр рассматриваемых социально-гигиенических факторов обычно весьма широк, однако чрезвычайная вариабельность выявляемых ассоциаций затрудняет возможности практического использования всего ансамбля факторов при прогнозировании вероятности формирования врожденных пороков сердца. Достоинством диссертанта является обращение к работам, целью которых является попытка найти интегральный индикатор риска формирования пороков сердца. В этой части тщательный анализ работ, посвященных внедрению в практическую медицину социо-демографического индекса SDI, предложенного в 2015г. с учетом результатов использования с 2010г. индекса развития человека HDI, представляется достаточно неожиданным, но весьма оправданным.

Раздел, посвященный генетическим основам формирования врожденных пороков сердца, достаточно содержателен, иллюстрирован четырьмя таблицами, представляющими все известные в настоящее время наследственные детерминанты врожденных пороков сердца.

Интерес представляет раздел, описывающий немногочисленные литературные данные о распространенности и структуре врожденных пороков сердца у жителей Крайнего Севера Российской Федерации, в

котором, в частности, приведены сведения о статистически значимом увеличении в последние годы количества врожденных пороков развития и хромосомных нарушений в промышленно развитых районах Республики Саха (Якутия), а также о нарастании антропогенного загрязнения атмосферного воздуха твердыми, жидкими и газообразными продуктами промышленного производства, в структуре которых преобладают твердые вещества, оксид углерода, оксид азота, диоксид серы и углеводороды.

В главе **«Материалы и методы исследования»** доступно и информативно изложены основные методы и объём исследований, комплекс использованных методик, представлен дизайн исследования с описанием включенных пациентов. Описаны основные этапы проводившегося исследования.

База медицинских данных включала в себя сведения о 1824 детях с врожденными пороками сердца, диагностированными в 2001–2003 гг. и в 2013–2015 гг. Временные периоды выбраны с целью оценить влияние реструктуризации экономической деятельности в республике с усилением доли горнодобывающей и перерабатывающей промышленности.

Диагностику проводили в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями Союза педиатров России и ассоциации детских кардиологов России согласно номенклатурным рубрикам Q20-Q28 «Врожденные аномалии системы кровообращения» XVII класса «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) (МКБ 10).

Принципы группировки обследованных по тяжести порока и порядок регистрации факторов риска достаточно детально описаны.

Диссертантом использован разработанный ранее М.А. Тырылгиным принцип социально-территориального зонирования Республики Саха (Якутия).

Очень подробно описан порядок расчета социо-демографического

индекса SDI с использованием данных как Всемирного банка, так и данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия).

Интерес представляет статистический подход, положенный диссертантом в основу дизайна исследования. На первом этапе в ходе построения многофакторного моделирования выбраны существенные факторы риска и оценен их вклад в увеличение вероятности формирования врожденного порока сердца. В дальнейшем с использованием логистической регрессии, корреляционного, регрессионного анализа и попарных сравнений детализировали выявленные на первом этапе связи.

Статистический анализ использован корректно, расчеты проведены с применением коммерческих пакетов программ SPSS® Statistics (IBM®, США), Statistica for Windows ver.13 (StatSoft).

В третьей главе, состоящей из 5 разделов, представлены **результаты** собственных исследований. После констатации факта увеличения частоты вновь диагностированных врожденных пороков сердца в Республике Саха (Якутия) в 2013-2015гг. по сравнению с 2001 – 2003гг., проведено выявления факторов риска и их значения для формирования врожденных пороков сердца.

Раздел 3.1 содержит описание результатов моделирования. Использован метод построения классификационных деревьев. Всего диссертанту удалось построить 69 моделей, 3 лучших по соотношению ошибок гипо- и гипердиагностики проанализированы достаточно подробно. К сожалению, уровень ошибок гипо- и/или гипердиагностики не позволил рекомендовать ни одну из построенных моделей для практического использования, однако сам факт возможности построения моделей с уровнем ошибок 12 - 28% представляется весьма перспективным. Более того, моделирование позволило выявить отдельные населенные пункты и связанные с ними этнические группы, ассоциированные с повышенным риском формирования врожденных пороков сердца. Это, в конечном счете, явилось основанием для

возникновения предположения о роли «эффекта основателя» в высокой частоте врожденных пороков сердца с субпопуляции.

Более детальное исследование ассоциации высокого риска формирования врожденного порока сердца и этнической принадлежности, антропологического типа и факторов пришлости - в том числе, и в случае смешанных браков - проведено в разделе 3.2. Результаты этого анализа показали, что антропологический тип по сравнению с этнической принадлежностью/национальностью более информативен. Диссертантом сделан вывод о том, что это может быть объяснено очевидными фенотипическими различиями при оценке антропологического типа, в то время как этническая принадлежность/национальность, регистрируемая по самоопределению, значительно более вариабельна, поскольку не может быть верифицирована фенотипически. Проведенный анализ показал также, что увеличение частоты врожденных пороков сердца у новорожденных Республики Саха (Якутия) с 2001–2003гг. по 2013–2015гг. не обусловлено увеличением их частоты у детей пришлого населения, количество которого в этот период увеличилось в связи с изменением хозяйственной деятельности.

В разделе 3.3 оценена роль социально-демографических факторов в формировании врожденных пороков сердца у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия). Раздел состоит из 2-х подразделов, в первом из которых (3.3.1) оценена связь социо-демографического индекса SDI и частоты врожденных пороков сердца, а во втором (3.3.2) – детально анализируется роль отдельных характеристик социального и демографического статуса в вероятности формирования врожденных пороков сердца.

Несомненным достоинством работы является то, что диссертантом в части расчета дохода на душу населения использованы как данные Всемирного банка, так и данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия). Причем, расчеты проведены достаточно тщательно. В частности, проведен

трудоемкий расчет объема социальных выплат населению и налогооблагаемых денежных доходов населения в среднем на 1 жителя муниципального района (городского округа) в год в пересчете на доллары США с учетом стоимости доллара на 15 июня соответствующего года. В части расчета оценки уровня образования использованы как данные Территориальной Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия), так и собственные данные, полученные в ходе полевых исследований.

Представленные в этом подразделе данные свидетельствуют о значительной информативности индекса SDI ($r = -0.34$) и его компонентов – дохода на душу населения ($r = -0.84$), индекса образования ($r = -0.38$), индекса рождаемости ($r = 0.45$) при прогнозировании частоты врожденных пороков сердца в популяции как Республики Саха (Якутия) в целом, так и в отдельных районах.

Результаты детального анализа роли социо-демографических факторов в вероятности формирования врожденных пороков сердца (подраздел 3.3.2) показали, что наиболее существенными факторами риска оказались наличие неполной семьи и незарегистрированный брак, социальная категория родителей. В выборке сложных ВПС факторами риска формирования ВПС у ребенка оказались наличие родов в анамнезе и социальная категория матери. Факторами, снижающими риск формирования ВПС у ребенка, оказались работа государственным служащим, наличие высшего и неполного высшего образования, учеба в ССУЗ и отсутствие официальной работы.

Существенных различий в социальной структуре, потенциально увеличивающих вероятность формирования ВПС в 2013–2015гг. по сравнению с 2001–2003гг., выявлено не было.

В разделе 3.4 представлены данные о связи характеристик течения беременности и состояния здоровья беременной с вероятностью формирования врожденного порока сердца у ребенка. Результаты исследований, представленные в этом разделе, в целом, подтверждают

известные литературные данные.

В разделе 3.5 представлены результаты анализа некоторых генетических детерминант врожденных пороков сердца в популяции Республики Саха (Якутия). Рассмотрены частота выявления ВПС в структуре множественных пороков развития и генетических синдромов у детей, а также ассоциация наличия ВПС у ребенка с наличием ВПС у родственников в анамнезе.

В качестве генетических синдромов фигурировали синдром Down, синдром Dandy-Walker, синдром Edwards, 3М-синдром, врожденный адреногенитальный синдром.

Наличие множественных пороков развития, генетических синдромов у ребенка либо выявление при сборе анамнеза наличия ВПС у родственников является фактором риска обнаружения ВПС у ребенка, либо на уровне тенденции, либо на уровне доказанной статистической значимости для тяжелых пороков, при множественных пороках развития и при наличии врожденного порока развития у родственников.

Интересно, что при сравнении прогностической значимости наличия врожденного порока сердца у отца и у матери отношение риска выявления врожденного порока сердца у ребенка для якутской популяции, соответственно, составляет 22:1.

В главе 4 «Обсуждение результатов» проводится сравнение результатов диссертационного исследования с литературными данными.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты рецензируемого исследования.

Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы.

Работа содержит 15 рисунков и 42 таблицы. Список литературы включает 173 источника, из них 114 - зарубежных авторов.

В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности.

К сожалению, в материалы диссертационного исследования не были включены вопросы пренатальной диагностики врожденных пороков сердца.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Каково реальное значение моделирования, если ни одной пригодной для практического использования модели построить не удалось? Можно ли оперировать результатами моделирования при таких высоких уровнях ошибок?
2. Результаты Вашего исследования показали, что есть отдельные населенные пункты, в которых частота врожденных пороков сердца выше. Возможно ли, что это влияние каких-либо неблагоприятных факторов внешней среды в этих поселках?
3. Что такое промышленная зона и какие факторы в этой зоне могут быть отнесены к категории вредных?

Заключение

Диссертационная работа Нелуновой Туйары Ивановны «Клинико-эпидемиологические аспекты врожденных пороков сердца у новорожденных в Республике Саха (Якутия)», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Бурцевой Татьяны Егоровны, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором, на основании проведенных автором исследований, решена актуальная задача по выявлению, описанию факторов риска врожденных пороков сердца у новорожденных в регионе Крайнего Севера на примере Республики Саха (Якутия), а также разработаны практические рекомендации по профилактике.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, глубине анализа, степени обоснованности научных положений и выводов, личному вкладу автора, количеству и качеству публикаций, диссертация Нелуновой Т.И. «Клинико-эпидемиологические аспекты

врожденных пороков сердца у новорожденных в Республике Саха (Якутия)» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы Нелунова Т. И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Директор института
перинатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
(3.1.21. Педиатрия)

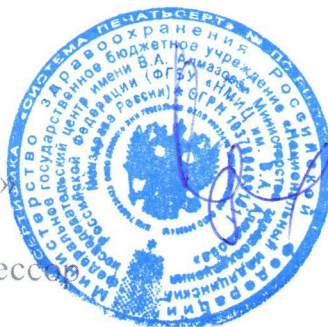


Т.М. Первунина

10.02.2023

Подпись доктора медицинских наук, доцента Первуниной Татьяны Михайловны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России)

Адрес: 197341, г.Санкт-Петербург, ул.Аккуратова, д.2

Тел.: 8 (812)702-37-00

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru ptm.pervunina@yandex.ru,

адрес официального сайта: <http://www.almazovcentre.ru/>