

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Садыковой Динары Ильгизаровны на диссертационную работу

Константиновой Наталии Кирилловны на тему

«Влияние пропранолола на сердечно-сосудистую систему при лечении
младенческих гемангиом у детей раннего возраста», представленной на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность избранной темы

Представленная работа посвящена изучению актуальной проблемы – состоянию сердечно-сосудистой системы при лечении пропранололом младенческих гемангиом у детей раннего возраста. Младенческая гемангиома (МГ) является наиболее частой сосудистой патологией у детей раннего возраста с высоким риском развития осложнений. Несмотря на активное применение пропранолола (П) в системном медикаментозном лечении МГ как препарата первой линии, механизмы его действия полностью не исследованы, отсутствуют объективные критерии продолжительности терапии, в том числе определяющие существенное снижение риска развития ребаунд-синдрома. Нежелательные эффекты терапии пропранололом – неселективным β -адреноблокатором, воздействующим на сократимость миокарда и сердечный ритм при лечении изучаемой патологии также не достаточно изучены. В Российской Федерации на начало исследования отсутствовал единый протокол обследования и медикаментозного лечения младенческих гемангиом.

В связи с этим актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений.

Целью данной научной работы было оптимизировать схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и

состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии в рамках разработанных протоколов ведения.

Научная новизна

Научная новизна работы Константиновой Н.К. заключается в изучении в рамках комплексного кардиологического мониторинга нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при системном лечении МГ пропранололом. Автором впервые установлены динамические изменения параметров ультразвукового исследования МГ, демонстрирующие эффективность проводимого системного лечения пропранололом. Впервые описана динамика изменений уровней васкулоэндотелиального фактора роста А VEGF-A и его рецепторов при системном лечении пропранололом, демонстрирующая их вовлеченность в механизмы васкулогенеза при развитии МГ. Впервые выявлена зависимость длительности терапии П от локализации сосудистых гиперплазий и скорости кровотока в крупном интрапаренхиматозном сосуде образования. Впервые установлены критерии длительности лечения пропранололом МГ у детей раннего возраста в зависимости от локализаций сосудистых гиперплазий и динамики ультразвуковых параметров, применение которых привело к уменьшению частоты ребаунд-синдрома.

Степень обоснованности и достоверности научных положений

Согласно цели и поставленным задачам в исследование были включены 170 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, в т.ч. 152 ребенка с МГ различной локализации и 18 детей без МГ. Согласно разработанному автором протоколу проведён комплекс клинико-anamnestических, лабораторных, включая определение уровней васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и его рецепторов, инструментальных обследований - ЭКГ, ЭХО-КГ, СМ ЭКГ, УЗИ сосудистого образования до

начала терапии, каждые три месяца на фоне терапии и после её завершения. Все дети с МГ получали системное лечение пропранололом.

Особенностью работы явилось изучение значимости проведения суточного мониторингирования ЭКГ в условиях реальной клинической практики для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста при терапии МГ пропранололом в сравнении с данными аускультации и электрокардиографии, что позволило снизить частоту нежелательных эффектов системного применения П. Результаты ультразвукового исследования МГ позволили установить корреляционную связь между скоростью кровотока в крупном интрапаренхиматозном сосуде, локализацией сосудистого образования и длительностью системной терапии пропранололом. Разработанные автором протоколы ведения, позволили оптимизировать схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии. Разработанные диссертантом оптимизированные схемы лечения пропранололом младенческих гемангиом у детей раннего возраста защищены патентом на изобретение Российской Федерации. Получены новые данные о значимом снижении уровня рецепторов VEGF-R3/FLT-4 у детей с МГ раннего возраста на фоне терапии П, что свидетельствует о вовлеченности васкулоэндотелиального фактора роста А VEGF-A и его рецепторов в механизмы васкулогенеза.

Дизайн исследования позволил провести сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей в сформированных группах пациентов и оценить их связи и различия. В рамках предложенного дизайна автором был разработан Протокол ведения пациентов с младенческими гемангиомами при системном лечении пропранололом.

Полученные данные анализировали с помощью современных методов медицинской статистики, проводили корреляционный анализ исследуемых показателей.

Объем выборки, уровень статистической обработки и интерпретация полученных данных позволяют сделать вывод об объективности и статистической значимости полученных автором результатов.

Научные положения и выводы полностью отражают результаты исследования, согласуются с его целью и задачами.

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений и главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 40 рисунками и 40 таблицами, включает 2 клинических случая.

Во введении представлены актуальность работы, степень ее разработанности, цель и задачи исследования, методология, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором детально обсуждены современные представления о младенческих гемангиомах, включая роль васкулоэндотелиального фактора роста А и рецепторов к нему в васкулогенезе, клиническая картина младенческих гемангиом, их течение и осложнения. Обсуждены варианты системного и местного лечения МГ с акцентом на применение перорального пропранолола, механизма его действия и побочных эффектах как неселективного β -адреноблокатора. Определены такие актуальные вопросы лечения, как продолжительность терапии, режим наблюдения и состояние сердечно-сосудистой системы. Подробно обсуждена роль ультразвуковых методов исследования в диагностике и мониторинге лечения младенческих гемангиом.

В главе «Материалы и методы» подробно представлены дизайн исследования, характеристика пациентов с описанием клинико-анамнестических, лабораторных, в т.ч. ИФА с количественным определением уровней васкулоэндотелиального фактора роста А VEGF-A и его рецепторов и инструментальных методов, в т.ч. ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ сосудистых образований, суточное мониторирование электрокардиографии по Холтеру, фотодокументация младенческих гемангиом, методов их обследования, методов статистической обработки данных, включая программу многофакторного анализа.

В третьей главе отражены результаты собственных наблюдений.

Представлена подробная клиническая характеристика детей и параметров проводимой терапии П, определены анамнестические данные как возможные предрасполагающие факторы к развитию МГ, представлены показатели лабораторных и инструментальных исследований в процессе лечения пропранололом детей с младенческими гемангиомами на различных сроках медикаментозной терапии. Изучены факторы развития гипогликемических состояний на фоне системной терапии П. В то же время, приведенные данные мониторинга АД, свидетельствовали об отсутствии развития артериальной гипотензии. Мониторинг ЧСС выявил расхождения значений между аускультативными данными и данными ЭКГ в виде увеличения значений по инструментальному исследованию. Приведены и оценены результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (СМ ЭКГ) по значительному количеству показателей в период бодрствования, сна и времени суток на различных этапах терапии П. Также данные СМ ЭКГ соотнесены с результатами мониторинга частоты сердечных сокращений, артериального давления и стандартного ЭКГ. При сравнении показателей СМ ЭКГ у детей, родившихся на ранних периодах гестации, было выявлено удлинение максимальной паузы ритма сердца, значительно превышающие возрастную норму. Оценены результаты СМ ЭКГ у детей в зависимости от возраста. Впервые была показана значимость проведения суточного

мониторирования ЭКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с МГ при терапии пропранололом в сравнении с данными аускультации и электрокардиографии, что позволило выявить критерии групп риска детей, угрожаемых по развитию нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Ультразвуковые методы исследования позволили изучить изменения толщины мягких тканей МГ в зависимости от сроков медикаментозного лечения и ее локализации. Оценка васкуляризации сосудистых образований выявила уменьшение количества сосудов гемангиомы в зависимости от сроков лечения П и локализации МГ. Оценка линейной скорости кровотока в приводящем сосуде, ее изменения в процессе терапии в зависимости от локализации сосудистого новообразования позволило сформулировать критерии длительности системного лечения пропранололом.

Представлены результаты динамического наблюдения 12 детей с рецидивом МГ после завершения терапии или ребаунд-синдромом.

Описаны результаты предложенного автором корреляционного многофакторного анализа данных УЗИ исследования МГ для оценки продолжительности терапии. Установлены критерии отмены медикаментозной терапии пропранололом для каждой локализации сосудистого образования, что позволило установить индивидуальную продолжительность терапии для каждого пациента. Диссертантом произведено исследование уровней васкулоэндотелиального фактора роста А VEGF-A и рецепторов к нему до, на фоне и после завершения терапии пропранололом для оценки возможного влияния препарата на васкулогенез. Главу завершает описание предложенного и применённого автором Протокола ведения пациентов с МГ, включающего четыре этапа обследования, назначения, контроля и отмены системной терапии пропранололом.

В четвертой главе проводится обсуждение полученных данных, в т.ч сопоставление с результатами опубликованных работ по теме диссертации.

Подчеркивается значимость суточного мониторингирования ЭКГ у детей с МГ при терапии пропранололом, позволяющего выявить критерии групп риска детей, угрожаемых по развитию нежелательных эффектов и обеспечить максимально эффективное и безопасное проведение системной медикаментозной терапии детям раннего возраста. Впервые установлены критерии длительности и отмены терапии пропранололом МГ у детей раннего возраста в зависимости от локализации сосудистых гиперплазий и динамики ультразвуковых параметров, в том числе от скорости кровотока в крупном интрапаренхиматозном сосуде, что, в частности, способствовало сокращению частоты развития ребаунд-синдрома. На основании проведенной оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы в рамках разработанных протоколов ведения предложены оптимизированные схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных результатов.

По материалам исследования опубликованы 15 работ, из них 10 в изданиях, рекомендованных ВАК. На основании результатов работы получен патент «Способ лечения инфантильных гемангиом» RU 2701213 C1.

Таким образом, представленное диссертационное исследование является законченной научной работой.

Замечаний в целом по работе нет.

К диссертанту есть несколько вопросов:

1. Были ли в Вашей работе пациенты, которым потребовалось хирургическое лечение после проведения терапии пропранололом? По каким показаниям?
2. С чем Вы связывает, что дети, начавшие терапию на втором году жизни вошли в группу риска по развитию нежелательных эффектов терапии пропранололом?

3. Как объяснить снижение линейной скорости кровотока младенческих гемангиом во время проводимого системного лечения пропранололом?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Константиновой Н.К. на тему «Влияние пропранолола на сердечно-сосудистую систему при лечении младенческих гемангиом у детей раннего возраста» представляется завершенной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Котлуковой Натальи Павловны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации схемы лечения младенческих гемангиом у детей раннего возраста на основании оценки эффективности и безопасности системного лечения пропранололом и состояния сердечно-сосудистой системы во время и после завершения терапии в рамках разработанных протоколов ведения, имеющей существенное значение для педиатрии (3.1.21).

По новизне, актуальности, объему, научной и практической значимости в области педиатрии диссертационная работа Константиновой Н.К. полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве науки и высшего образования России к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 1539 от 11.09.2021., №1690 от 26.09.2022г., № 415 от

18.03.2023г.). Автор Константинова Н.К. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1. 21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(научная специальность 3.1.21. Педиатрия),
профессор, чл.-корр. АН РТ



Садыкова Динара Ильгизаровна

«25» апр 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Садыковой Динары Ильгизаровны удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Контакты:

Телефон: 8(843) 236 06 52

e-mail: rector@kazangmu.ru

Сайт: <https://kazangmu.ru>