



АННОТАЦИЯ

на диссертацию Маллен Айгерим Куатовны на тему «Диагностика и комплексная терапия легочной артериальной гипертензии у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D 110100 – Медицина.

Актуальность темы

Легочная артериальная гипертензия при врожденном лево-правом шунтировании крови (АЛАГ-ВПС) это патофизиологическое состояние, при котором давление в легочной артерии повышается ≥ 25 мм.рт.ст., давление заклинивания легочных капилляров ≤ 15 мм.рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 Единиц Вуда (Galie N., 2015) вследствие морфологических изменений в стенке сосудов легочного русла из-за объемной перегрузки малого круга кровообращения. Уровень нормального давления в легочной артерии для детей определен в пределах 14 мм.рт.ст. (ММ. Ноер., 2013; Н.Р. Cajigas, R. Awdish, 2015; D. Chemla, 2009; T. J. Kulik, 2011; R. J. Barst, 2008; P. D. Vouce, 2003). Анатомо-физиологические особенности детского возраста существенно сказываются на клинических проявлениях и течении АЛАГ-ВПС (Е. М. Balkin, 2016; D.-C. Wu, 2013; W. A. Zuckerman, 2013; A. Van De Bruaene, 2016; M. Gorenflo et al. 2002).

Согласно данным систематического обзора и мета-анализа, проведенного в 2011 году D. van der Linde et al., ежегодно в мире рождается около 1,35 миллионов детей с врожденными пороками сердца, среди которых пороки с лево-правым шунтированием крови составляют 57%. В половине случаев при естественном течении ВПС с лево-правым шунтированием крови развивается легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (L. Kidd et al., 1993). Таким образом, при условии терапевтического невмешательства, около 400 тысяч детей ежегодно находятся в зоне риска развития ЛАГ.

По данным регистров ЛАГ у детей, АЛАГ-ВПС представляют собой от 36% (регистр TOPP - The Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension, 2016 г.), до 42% (Национальный регистр Нидерландов, 2011) среди переходной ЛАГ, и до 72% среди случаев прогрессирующей ЛАГ (Национальный регистр Нидерландов). Ежегодная заболеваемость АЛАГ-ВПС в Нидерландах



составила 21,9 случаев на миллион детского населения (D. D. Ivy et al., 2013). При этом выживаемость при АЛАГ-ВПС значительно превышает таковые показатели среди прочих групп ЛАГ и составляет 92,3%, 83,7% и 56,9% на 1, 3 и 5 год, в соответствии с ретроспективным анализом регистра Великобритании (D. D. Ivy et al., 2013).

В настоящее время, практикуется оперативное лечение посттрикуспидальных нерестриктивных дефектов большого размера (ДМЖП, ОАП) в возрасте до 2 лет без проведения предварительной катетеризации, что позволяет избежать развития ЛАГ. Тогда как для претрикуспидальных дефектов хирургическое вмешательство может быть отсрочено в связи с отсутствием перегрузки давлением (W. A. Zuckerman, 2013). Однако, такие прогностические критерии высокоперсонифицированы, что затрудняет принятие клинических решений.

Применение специфической медикаментозной терапии (СМТ) повысило эффективность оперативного лечения пациентов с АЛАГ-ВПС (O. Hallioglu, 2003; G. H. Ajami, 2008; M. Bizzarro, 2014; A. Limsuwan, 2005; S. Takatsuki, 2013; W. M. H. Zijlstra, 2014; E. E. Vorhies, 2014). На сегодняшний день, разработаны рекомендации по вопросам тактики медикаментозной подготовки пациентов в предоперационном периоде. Несмотря на это, длительность приема лекарств в послеоперационном периоде при условии восстановления нормальной гемодинамики, а также назначение предоперационной медикаментозной подготовки остаются нерешенными.

Ресурсы доказательной медицины для пациентов детского возраста ограничены и часто представлены данными опыта отдельных экспертных центров легочной гипертензии зарубежных стран (K. Durongpisitkul, 2005; T. Kazue, 1995; S. C. Apostolopoulou, 2005; D. Schranz, 1992; W. B. de Carvalho, 1998; O. I. Miller, 2000; R. Stephan et al., 2015; A. Fraisse, 2011). Отмечается отсутствие проспективных исследований в детской и подростковой практике ведения ЛАГ, за исключением TOPP исследования, опубликованного в январе 2016 года (M. Beghetti et al., 2016).

Таким образом, АЛАГ-ВПС детского возраста является актуальной проблемой современной кардиохирургии и кардиопульмональной медицины. Вопросы о целесообразности предоперационной подготовки посредством назначения СМТ, определения операбельности и сроков кардиохирургического вмешательства, объем и длительность СМТ в послеоперационном периоде,



разработка информационных баз данных с регистрацией пациентов с АЛАГ-ВПС с целью динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой терапии остаются нерешенными как для международного, так и для отечественного медицинского сообщества.

Цель исследования: усовершенствовать комплексную диагностику и лечение легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца у детей.

Задачи

1. Установить частоту выявляемости ЛАГ, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови;
2. Адаптировать критерии оценки результата вазореактивного теста у детей с врожденным лево-правым шунтированием крови для определения операбельности;
3. Усовершенствовать алгоритм комплексной терапии ЛАГ у детей при врожденном лево-правом шунтировании крови;
4. Адаптировать протокол диагностики и лечения ЛАГ для детей с врожденным лево-правым шунтированием крови.

Научная новизна

1. Впервые установлена регистрируемая частота выявляемости ЛАГ при врожденном лево – правом шунтировании крови у детей по опыту одного центра в Республике Казахстан;
2. Адаптированы критерии оценки операбельности ВПС по результатам вазореактивного теста при АЛАГ-ВПС у детей по опыту одного центра в Республике Казахстан;
3. Впервые в Республике Казахстан адаптировано международное руководство (2015, ESC/ESR, AEPС) по диагностике и лечению ЛАГ при ВПС с лево-правым шунтированием крови у детей;
4. Разработан алгоритм комплексной диагностики и терапии легочной артериальной гипертензии при врожденном лево-правом шунтировании крови у детей.



Практическая значимость

1. Знание частоты выявляемости АЛАГ-ВПС среди детского населения будет способствовать организации разработки реестра детей с исследуемым заболеванием, что позволит оптимизировать алгоритмы оказания квалифицированной медицинской помощи детям с АЛАГ-ВПС, производить расчетную калькуляцию необходимого лекарственного обеспечения и прогнозировать уровень инвалидизации среди данной категории пациентов.
2. Адаптированные критерии оценки операбельности АЛАГ-ВПС по результатам вазореактивного теста являются рациональными для применения в клинической практике и позволяют улучшить течение раннего послеоперационного периода.
3. Применение протокола диагностики и лечения АЛАГ-ВПС с включением адаптированных критериев оценки операбельности, алгоритма диагностики и ведения детей с данной патологией, улучшает ранние результаты оперативного или транскатетерного лечения врожденного лево-правого шунтирования крови.
4. Адаптированный алгоритм диагностики и лечения АЛАГ-ВПС у детей (авторское свидетельство №2866 от 13 сентября 2018 года) является доступным к применению в практическом здравоохранении, позволяет проводить своевременную диагностику и определять тактику ведения детей с АЛАГ-ВПС как в до-, так и в послеоперационном периоде.
5. Разработанная классификация клинических стадий АЛАГ-ВПС у детей (авторское свидетельство №1163 от 23 апреля 2018) позволяет дифференцировать подход к тактике ведения детей на различных стадиях в клинической практике детского кардиолога и кардиохирурга.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным лево-правым шунтированием крови, серьезное осложнение ВПС у детей с частотой выявляемости 17,45%.
2. Модифицированный критерий Varst для интерпретации «положительного» ответа на ОВРТ у пациентов с системно-легочным шунтированием при $Q_p/Q_s \geq 1,5$: снижение среднего легочного артериального давления более 20%, и конечным показателем ЛСС < 3 Ед. Вуда/м² позволяет прогнозировать течение



легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде ($p=0,01$).

3. Комплексная терапия АЛАГ-ВПС, включающая в себя назначение СМТ с базовой медикаментозной терапией с последующей оперативной / транскатетерной коррекцией ВПС, снижает риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (1,3% против 13,8%), ускоряет морфофункциональное восстановление сердца ($p<0,01$) и улучшает прогноз в раннем послеоперационном периоде ($p=0,01$).
4. Усовершенствованный алгоритм диагностики и ведения детей с АЛАГ-ВПС позволяет проводить своевременную диагностику и определять тактику ведения детей с АЛАГ-ВПС как в до-, так и в послеоперационном периоде на всех этапах оказания медицинской помощи.

Апробация работы

В ходе исследования текущие результаты были доложены на 3х международных конференциях, из них 2 зарубежные:

- II Центрально-Азиатский Симпозиум по легочной гипертензии «Мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении легочной гипертензии», 1-2 Октября 2015 года, Астана, «Особенности ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца» (устный доклад);
- 11th ORPHEUS Conference. Lost in translation? From medical studies to clinical research, Март 10 - 12, 2016, Германия, «Facing the challenge with the absence of pulmonary hypertension registry in Kazakhstan» (постерный доклад);
- Совместный симпозиум Ассоциации легочной гипертензии Саудовской Аравии (SAPH) и Центрально Азиатской группы Международного Исследовательского института заболеваний сосудов легких (SAPH), 28-29 сентября 2016 года, г Сары Ой, Кыргызстан, «Клинический случай легочной артериальной гипертензии у ребенка с врожденным пороком сердца» (устный доклад).

Публикации по теме диссертации:

В процессе диссертационного исследования по материалам и результатам были опубликованы 20 работ. Из них 7 тезисов (3 на английском языке), представленных на зарубежных международных конференциях, из них 7



зарубежных; 8 статей (2 на английском языке) из которых 6 в журналах, рекомендованных Комитетом контроля в сфере образования и науки МОН РК, 1 в зарубежном специализированном журнале, 1 в зарубежном индексируемом журнале базы данных Scopus; 3 учебно-методических пособия по теме диссертационного исследования; 2 авторских свидетельства.

Объем диссертации и ее структура

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Структура представлена шестью главами. Также даны практические рекомендации и приложения.

В первой главе представлен обзор литературы по теме исследования с включением исторических основ, этиологии, патогенеза, клинических проявлений или диагностических методов. Помимо прочего, были исследованы публикации по национальным регистрам пациентов, генетических основ и их связи с врожденным лево-правым шунтированием крови, интервенционного и хирургического лечения исследуемой патологии.

Вторая глава содержит информацию по материалам и методам исследования с изложением результатов в третьей главе. В дальнейших главах (4 – 6) проведено обсуждение и формулировка классификации клинических стадий легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденным лево-правым шунтированием крови у детей, алгоритма диагностики и ведения пациентов с данной патологией.

Рукопись сопровождается 17 рисунками, 28 таблицами, 1 приложением, 3 формулами. Библиографический список содержит 234 литературных источника, включая исторические ссылки на оригинальные исследования на русском и иностранном языках.



Маллен Айгерим Куатовнаның бД 110100 – Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «Балалардағы туа біткен сол-оң жақтық шунтирлеуімен өкпелік артериялды гипертензияны диагностикалау және кешенді терапия» тақырыбындағы ұсынылған диссертациясына

АНДАТПА

Тақырыптың өзектілігі

Туа біткен сол-оң шунттауы кезіндегі өкпелік артериялық гипертензия (АӨАГ-ТЖА) – бұл патофизиологиялық жай-күй, бұл кезде өкпе артериясындағы қысым жоғарылайды ≥ 25 мм.с.б. б ст., өкпелік капиллярлардың сыналанған қысымы ≤ 15 мм.с.б. б ст. және өкпелік тамыр кедергісі (БЖК) >3 Вуд Бірлігі (Galіé N., 2015), морфологиялық өзгерістер салдарынан өкпе арнасы қантамырларының қабырғасындағы көлемдік жүктемеге орай қанайналымының шеңбері шағын. Өкпе артериясының қалыпты қысым деңгейі балалар үшін 14 мм. сын.бағ.ст. шегінде анықталған (ММ. Ноерер., 2013; Н. R. Cajigas, R. Awdish, 2015; D. Chemla, 2009; Т. J. Kulik, 2011; R. J. Barst, 2008; P. D. Boyce, 2003). Балалар жасындағы анатомиялық-физиологиялық ерекшеліктер клиникалық көріністеріне және АӨАГ-ТЖА ағымына айтарлықтай әсер етеді (Е. М. Balkin, 2016; D.-C. Wu, 2013; W. A. Zuckerman, 2013; A. Van De Bruaene, 2016; M. Gorenflo et al. 2002).

2011 жылы D. van der Linde et al. жүргізген жүйелі шолу және мета-талдау мәліметтеріне сәйкес жыл сайын әлемде шамамен жүректерінде туа біткен ақаулары бар 1,35 миллион бала туылады, олардың арасында қанның сол-оң шунттауы ақауын 57% құрайды. Қанның сол-оң шунттауы бар ТЖА табиғи ағамы кезіндегі жағдайлардың жартысында өкпе артериялық гипертензиясы (ӨАГ) дамиды (L. Kidd et al., 1993). Осылайша, терапиялық араласпау жағдайында жыл сайын 400-ге жуық бала ӨАГ даму катері аймағында болады.

Балалардағы ӨАГ тіркелімдерінің деректері бойынша АӨАГ-ТЖА 36% білдіреді (ТОРР тіркелімі - Tracking The Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension, 2016 ж.), өтпелі ӨАГ арасында 42%-ға дейін (Нидерланды Ұлттық тіркелімі, 2011) және үдемелі ӨАГ жағдайлары арасында 72% - ға дейін (Нидерланды Ұлттық тіркелімі). Жыл сайын Нидерландыда АӨАГ-ТЖА аурушандығы миллион балаға шаққанда 21,9 жағдайларды құрады (D. D. Ivy et al., 2013). Бұл ретте АӨАГ-ТЖА кезіндегі өміршеңдік ӨАГ басқа да топтары



арасындағы осындай көрсеткіштерді айтарлықтай жоғарылатады және Ұлыбритания тіркелімінің ретроспективті талдауына сәйкес 1, 3 және 5 жылда 92,3%, 83,7% және 56,9% құрайды (D. D. Ivy et al., 2013).

Қазіргі уақытта, үлкен мөлшердегі посттрикуспидальді рестриктивті емес ақауларды 2 жасқа дейінгі балаларға алдын ала катетерлеу өткізбей, оперативті емдеу тәжірибеде қолданылып жүр (ДМЖП, ОАП), бұл ӨАГ дамуын болдырмауға мүмкіндік береді. Сол үшін претрикуспидальді ақауларға хирургиялық араласу шамадан тыс қысымның болмауына байланысты кейінге қалдырылуы мүмкін (W. A. Zuckerman, 2013). Алайда, мұндай болжау критерийлері жоғары дербестендірілген, бұл клиникалық шешімдер қабылдауды қиындатады.

Арнайы дәрі-дәрмектік терапияны (АДТ) қолдану АӨАГ-ТЖА бар науқастарды жедел емдеу тиімділігін арттырды (O. Hallioglu, 2003; G. H. Ajami, 2008; M. Bizzarro, 2014; A. Limsuwan, 2005; S. Takatsuki, 2013; W. M. H. Zijlstra, 2014; E. E. Vorhies, 2014). Қазіргі таңда, операция алдындағы кезеңде пациенттерді дәрі-дәрмектік дайындау тактикасы мәселелері бойынша ұсынымдар әзірленген. Бұған қарамастан, операциядан кейінгі кезеңде қалыпты гемодинамика қалпына келтірілген кезде дәрі қабылдау ұзақтығы, сондай-ақ операция алдындағы дәрі-дәрмектік дайындауды тағайындау мақсаты шешілмей қалып отыр.

Балалар жасындағы пациенттер үшін дәлелді медицина ресурстары шектеулі және жиі шет елдердің өкпе гипертензиясы бойынша жекелеген сараптама орталықтарының жасаған тәжірибесінің деректерімен ұсынылған (K. Durongpisitkul, 2005; T. Kazue, 1995; S. C. Apostolopoulou, 2005; D. Schranz, 1992; W. B. de Carvalho, 1998; O. I. Miller, 2000; R. Stephan et al., 2015; A. Fraisse, 2011). 2016 жылғы қаңтарда жарияланған TOPP зерттеулерін қоспағанда, ӨАГ балалар мен жасөспірімдер тәжірибесінде жүргізу бойынша проспективті зерттеулердің болмағаны байқалады (M. Beghetti et al., 2016).

Осылайша, балалар жасындағы АӨАГ-ТЖА қазіргі заманғы кардиохирургияда және кардиопульмональді медицинада өзекті мәселе болып табылады. АДТ тағайындау арқылы операция алдындағы дайындықтың мақсаттылығы туралы мәселелер, кардиохирургиялық араласудың оперативтілігі мен мерзімдерін, көлемін және операциядан кейінгі кезеңде АДТ ұзақтығын анықтау, динамикалық бақылау мақсатында АӨАГ-ТЖА бар пациенттерді тіркей



отырып, ақпараттық деректер базасын әзірлеу және жүргізілетін терапияның тиімділігін бағалау халықаралық және отандық медициналық қоғамдастық үшін шешілмеген мәселе боп қалып отыр.

Зерттеу мақсаты: балалардың туа біткен жүрек ақауы кезіндегі өкпе артериялық гипертензиясына диагностика жасауды және емдеуді кешенді жетілдіру.

Міндеттері

1. Туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауымен қауымдасқан ӨАГ анықтау жиілігін орнату;
2. Операция жасауға болатынын анықтау үшін Туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы бар балалардағы вазореактивті тест нәтижелерін бағалаудың өлшемдерін бейімдеу;
3. Туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы бар балалардағы ӨАГ кешенді терапиясы алгоритмін жетілдіру;
4. Туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы бар балаларға арналған ӨАГ диагностикалау және емдеу хаттамаларын бейімдеу.

Ғылыми жаңалығы

1. Қазақстан Республикасындағы орталықтың бірінің тәжірибесі бойынша балалардағы туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы кезінде ӨАГ анықтаудың тіркелетін жиілігі алғаш рет орнатылды;
2. Қазақстан Республикасындағы орталықтың бірінің тәжірибесі бойынша балалардың АӨАГ-ТЖА кезінде вазореактивті тест нәтижелері бойынша ТЖА операция жасауға болатынын бағалау критерийлері бейімделген;
3. Қазақстан Республикасында балалардағы туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы бар ТЖА кезінде ӨАГ диагностикалау және емдеу бойынша алғаш рет халықаралық басшылық (2015, ESC/ESR, AEPС) бейімделді;
4. Балалардағы туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауы кезінде өкпе артериялық гипертензиясын кешенді диагностикалау және емдеу алгоритмі әзірленді.



Практикалық маңыздылығы

1. Балалар арасында АӨАГ-ТЖА анықтау жиілігін білу зерттелетін аурумен ауыратын балалардың тізілімін әзірлеуді ұйымдастыруға ықпал етеді, бұл АӨАГ-ТЖА бар балаларға білікті медициналық көмек көрсету алгоритмдерін оңтайландыруға, қажетті дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудің есептік калькуляциясын жүргізуге және осы санаттағы пациенттердің арасында мүгедектік деңгейін болжауға мүмкіндік береді.
2. Вазореактивті тест нәтижелері бойынша АӨАГ-ТЖА бейімделген операция жасауға болатынын бағалау критерийлері клиникалық практикада қолдану үшін ұтымды болып табылады және ерте операциядан кейінгі кезең ішінде жақсартуға мүмкіндік береді.
3. Бейімделген операция жасауға болатынын бағалау критерийлерін, осындай патологиясы бар балалардың диагностикасын және оны қарау алгоритмін енгізе отырып, АӨАГ-ТЖА диагностикасы мен емдеу хаттамасын қолдану қанның туа біткен сол-оң шунттауын жедел немесе ерте транскатетерлі емдеу нәтижелерін жақсартады.
4. Балалардағы АӨАГ-ТЖА бейімделген диагностикасы және емдеу алгоритмі (2018 жылғы 13 қыркүйектегі №2866 авторлық куәлік) практикалық денсаулық сақтауда қолдануға қол жетімді болып табылады, операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңде АӨАГ-ТЖА бар балаларды уақтылы диагностикалау және қарау тактикасын анықтауға мүмкіндік береді.
5. Балалардағы АӨАГ-ТЖА бойынша әзірлеген клиникалық сатылар жіктемесі (2018ж. 23 сәуірдегі №1163 авторлық куәлік) балалар кардиологы және кардиохирургының клиникалық практикасының әртүрлі кезеңдерінде балаларды қарау тактикасында сараланған тәсілдерді қолдануына мүмкіндік береді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар

1. Туа біткен солдан-оңға қарай қанның шунттылауымен қауымдастырылған өкпелік артериялық гипертензия, анықтау жиілігі 17,45% балаларда ЖТА айтарлықтай асқынған.
2. Barst модификацияланған критерийі жүйелік-өкпе шунттауы бар науқастарда ОВРТ «оң» жауапты түсіндіру үшін $Q_p/Q_s \geq 1,5$ болған кезінде: орта өкпелік қан қысымының төмендеуі 20% астам, және БЖҚ соңғы көрсеткіші < 3 бірлік.



Вуд/м² ерте операциядан кейінгі кезеңде (p=0,01) өкпе артериялық гипертензияның ағымын болжауға мүмкіндік береді.

3. Базалық дәрі-дәрмектік терапиямен бірге СМТ тағайындауды, кейіннен ТЖА жедел/транскатетерлі түзетуді қамтитын АӨАГ-ТЖА кешенді терапиясы операциядан кейінгі ерте кезеңде асқынулардың даму қаупін төмендетеді (13,8%- ға қарсы 1,3%), жүректің морфофункционалдық қалпына келуін жылдамдатады (p<0,01) және операциядан кейінгі ерте кезеңде болжам жасауды жақсартады (p=0,01).
4. АӨАГ-ТЖА бар балаларды диагностикалау және қараудың жетілдірілген алгоритмі медициналық көмек көрсетудің барлық кезеңдерінде, операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңде АӨАГ-ТЖА бар балаларды уақтылы диагностика жүргізуге және қарау тактикасын анықтауға мүмкіндік береді.

Ғылыми еңбектің апробациясы:

Зерттеу барысында ағымдағы нәтижелер 3 халықаралық конференцияда баяндалды, соның ішінде 2 шетелдік:

- II Центрально-Азиатский Симпозиум по легочной гипертензии «Мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении легочной гипертензии», 1-2 Октября 2015 года, Астана, «Особенности ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца» (устный доклад);
- 11th ORPHEUS Conference. Lost in translation? From medical studies to clinical research, Март 10 - 12, 2016, Германия, «Facing the challenge with the absence of pulmonary hypertension registry in Kazakhstan» (постерный доклад);
- Совместный симпозиум Ассоциации легочной гипертензии Саудовской Аравии (SAPH) и Центрально Азиатской группы Международного Исследовательского института заболеваний сосудов легких (SAPH), 28-29 сентября 2016 года, г Сары Ой, Кыргызстан, «Клинический случай легочной артериальной гипертензии у ребенка с врожденным пороком сердца» (устный доклад).

Жарияланған жұмыстар

Диссертациялық зерттеу процесінде материалдар мен нәтижелер бойынша 20 жұмыс жарияланды. Оның ішінде шетелдік халықаралық конференцияларға ұсынылған 7 тезис (3-уі ағылшын тілінде), оның ішінде 7 шетелдік; 8 мақала (2-уі



ағылшын тілінде), оның 6-уы ҚР БҒМ Ғылым және білім саласын бақылау комитеті ұсынған ғылыми журналдарда, 1-уі шетелдік мамандандырылған журналда, 1-уі Scopus деректер базасында шетелдік индекстелген журналда жарияланды; диссертациялық зерттеу тақырыбы бойынша 3 оқу-әдістемелік құрал; 2 авторлық куәлік жазылды.

Диссертация көлемі және оның құрылымы

Диссертация машиналық жазба мәтін бойынша 123 беттен тұрады және құрылымы жағынан алты тарауларды қамтиды. Сондай-ақ, тәжірибелік ұсыныстар және қосымшалар берілді.

Бірінші тарауда тарихи негіздерін, этиологиясын, патогенезін, клиникалық көріністерін немесе диагностикалық әдістерін енгізе отырып, зерттеу тақырыбы бойынша әдебиеттерге шолу ұсынылған. Бұдан басқа, пациенттердің генетикалық негіздерінің ұлттық тіркелімдері және олардың қанның туа біткен сол-оң шунттауымен байланысы, зерттелетін патологияның интервенциялық және хирургиялық емдеу бойынша жарияланымдар зерттелді.

Екінші тарау үшінші тарауда нәтижелері баяндалатын зерттеу материалдары мен әдістері бойынша ақпаратты қамтиды. Кейінгі тарауларда (4 – 6) балалардағы қанның туа біткен сол-оң шунттауымен қауымдасқан өкпе артериялық гипертензиясының клиникалық кезеңдерін жіктеу, осы патологиясы бар науқастарды диагностикалау және қарау алгоритмін талқылау және тұжырымдау жүргізілді.

Қолжазбада 17 сурет, 28 кесте, 1-қосымша, 3 формула бар. Библиографиялық тізім құрамында орыс және шет тілдеріндегі бірегей зерттеулерге берілген тарихи сілтемелерді қоса отырып, 234 әдеби көзді қамтиды.



ANNOTATION

for the dissertation by Mullen Aigerim Kuvatovna on the topic «Diagnosis and comprehensive therapy of pulmonary arterial hypertension in children with congenital left-to-right shunt», submitted for the degree of Philosophy Doctor (PhD) in specialty 6D 110100 - Medicine.

Relevance of the topic

Pulmonary arterial hypertension in congenital left-to-right shunt (АПАН-СНД) is a pathophysiological condition in which the pressure in the pulmonary artery rises $>25\text{mmHg}$, pulmonary capillaries wedge pressure (PCWP) $>15\text{mmHg}$ and pulmonary vascular resistance (PVR) > 3 Wood Units (Galié N., 2015) due to morphological changes in pulmonary vessels' wall due to volume overload. The normal pressure in the pulmonary artery for children is defined within 14 mmHg. (MM. Hoepfer., 2013; H.R. Cajigas, R. Awdish, 2015; D. Chemla, 2009; T. J. Kulik, 2011; R. J. Barst, 2008; P. D. Boyce, 2003). The anatomical and physiological characteristics of childhood significantly affect the clinical manifestations and course of АПАН-СНД (EM Balkin, 2016; D.-C. Wu, 2013; WA Zuckerman, 2013; A. Van De Bruaene, 2016; M. Gorenflo et al. 2002).

According to a systematic review and meta-analysis conducted in 2011 by D. van der Linde et al., around 1.35 million children with congenital heart defects are born annually in the world, among which defects with left-to-right shunt constitute 57%. In half of the cases in the natural history of СНД with left-to-right shunt, pulmonary arterial hypertension (PAH) develops (L. Kidd et al., 1993). Thus, subject to therapeutic non-interference, about 400 thousand children annually are at risk for developing PAH.

According to PAH registers in children, АПАН-СНД represent from 36% (TOPP register - The Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension, 2016), to 42% (Netherlands National Register, 2011) among transitional PAH, and up to 72% of cases of progressive PAH (Netherlands National Register). The annual incidence of АПАН-СНД in the Netherlands was 21.9 cases per million children (D. D. Ivy et al., 2013). At the same time, АПАН-СНД survival significantly exceeds those among other PAH groups and is 92.3%, 83.7% and 56.9% for 1, 3 and 5 years, according to a retrospective analysis of the UK registry (DD Ivy et al., 2013).



Currently, surgical treatment of large-sized post-tricuspid non-restrictive defects (DMS, OAP) under the age of 2 years without prior catheterization is practiced, which avoids the development of PAH. Whereas for pretricuspid defects, surgery may be delayed due to the lack of pressure overload (W.A. Zuckerman, 2013). However, such prognostic criteria are highly personalized, making clinical decision making difficult.

The use of specific drug therapy (SDT) has increased the effectiveness of surgical treatment of patients with APAH-CHD (O. Hallioglu, 2003; GH Ajami, 2008; M. Bizzarro, 2014; A. Limsuwan, 2005; S. Takatsuki, 2013; WMH Zijlstra, 2014; EE Vorhies, 2014). To date, recommendations have been developed on the tactics of medical preparation of patients in the preoperative period. Despite this, the duration of drug administration in the postoperative period, provided normal hemodynamic are restored, as well as the appointment of preoperative drug preparation, remain unresolved.

Evidence-based medicine resources for pediatric patients are limited and often presented by the experience of individual expert centres for pulmonary hypertension in foreign countries (K. Durongpisitkul, 2005; T. Kazue, 1995; SC Apostolopoulou, 2005; D. Schranz, 1992; WB de Carvalho, 1998; OI Miller, 2000; R. Stephan et al., 2015; A. Fraisse, 2011). There is a lack of prospective studies in pediatric and adolescent PAH practice, with the exception of the TOPP study published in January 2016 (M. Beghetti et al., 2016).

Thus, pediatric APAH-CHD is an urgent problem of modern cardiac surgery and cardiopulmonary medicine. Questions about the appropriateness of preoperative preparation through the appointment of SDT, determining the operability and timing of cardiac surgery, the volume and duration of SDT in the postoperative period, the development of information databases with the registration of patients with APAH-CHD for the purpose of dynamic monitoring and evaluating the effectiveness of therapy remain unresolved as for the international, so for the domestic medical community.

Aim: to improve the diagnosis and comprehensive treatment of pulmonary arterial hypertension in congenital heart defects in children.

Tasks

1. To establish the frequency of detection of PAH associated with congenital left-right blood bypass surgery;



2. Adapt the criteria for evaluating the result of a vasoreactive test in children with congenital left-to-right shunt to determine operability;
3. Improve the algorithm for the comprehensive treatment of PAH with congenital left-to-right shunt;
4. Adapt the protocol for the diagnosis and treatment of PAH for children with congenital left-to-right shunt.

Scientific novelty

1. For the first time, a prevalence of PAH in congenital left-to-right shunt in children was established based on the experience of one centre in the Republic of Kazakhstan;
2. Adapted diagnostic criteria for evaluating the operability of CHD based on the results of a vasoreactive test for APAH-CHD in children from the experience of one centre in the Republic of Kazakhstan;
3. For the first time in the Republic of Kazakhstan, international guidelines (2015, ESC / ESR, AEPС) for the diagnosis and treatment of PAH for CHD with left-to-right shunt in children have been adapted;
4. An algorithm has been developed for the diagnosis and complex therapy of pulmonary arterial hypertension in congenital left-to-right shunt in children.

Practical significance

1. Knowledge of the prevalence of APAH-CHD among children will help organize the development of a register of children with the disease under study, which will optimize the algorithms for the provision of qualified medical care for children with APAH-CHD, make a calculation of the necessary medication and predict the level of disability among this category of patients.
2. Adapted criteria for evaluating APAH-CHD operability based on the results of a vasoreactive test are rational for use in clinical practice and can improve the course of the early postoperative period.
3. The use of the APAH-CHD diagnostic and treatment protocol with the inclusion of adapted criteria for evaluating operability, an algorithm for diagnosing and managing children with this pathology improves the early results of surgical or transcatheter treatment of congenital left-to-right shunt.



4. The adapted algorithm for the diagnosis and treatment of APAH-CHD in children (copyright certificate No. 2866 of September 13, 2018) is available for use in practical health care, allows for timely diagnosis and determination of tactics for the management of children with APAH-CHD and in the postoperative period.
5. The developed classification of the clinical stages of APAH-CHD in children (copyright certificate No. 1163 of April 23, 2018) allows us to differentiate the approach to tactics for managing children at different stages in the clinical practice of a pediatric cardiologist and cardiac surgeon.

Key Points to defend

1. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital left-to-right shunt, a serious complication of CHD in children with a detection rate of 17.45%.
2. The modified Barst criterion for interpreting a “positive” response to AVRT in patients with systemic-to-pulmonary shunt with Q_p/Q_s over 1.5: a decrease in mean pulmonary arterial pressure of more than 20%, and a final PVR of <3 WU / m^2 allows predicting the course of pulmonary arterial hypertension in the early postoperative period [46].
3. Combined therapy with APAH-CHD, including the appointment of SDT with basic drug therapy followed by surgical / transcatheter correction of CHD, reduces the risk of complications in the early postoperative period, accelerates morpho-functional recovery of the heart and improves prognosis in the early postoperative period.
4. An improved algorithm for the diagnosis and management of children with APAH-CHD allows for timely diagnosis and determination of tactics for the management of children with APAH-CHD in the pre- and postoperative period at all stages of medical care.

Approbation of the thesis

- During the study, the current results were reported at 3 international conferences, 2 of which were foreign:
- II Central Asian Symposium on pulmonary hypertension ‘Multidisciplinary approaches in diagnosis and treatment of pulmonary hypertension’, 1-2 October 2015 Astana, «The features of APAH-CHD»;



- 11th ORPHEUS Conference. Lost in translation? From medical studies to clinical research, March 10 - 12, 2016, Germany, «Facing the challenge with the absence of pulmonary hypertension registry in Kazakhstan»;
- Joint symposium of pulmonary hypertension association of Saudi Arabia (SAPH) and Central Asian group of Pulmonary Vascular Research Institute (CAPH), 28-29 September 2016 SaryOy Kyrgyzstan, «Clinical case of pulmonary arterial hypertension in a child with congenital heart disease» .

Published works

In the process of dissertation research, 20 papers and abstract were published. Of these, 7 theses (3 in English) presented at foreign international conferences; 8 articles (2 in English) of which 6 in journals recommended by the Committee for Control in Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, 1 in a foreign specialized journal, 1 in a foreign indexed journal of the Scopus database; 3 pocket-books on the topic of dissertation research; 2 copyright certificates.

Scope of the dissertation and its structure

The dissertation is presented on 123 pages of typescript. The structure is presented by introduction, literature review, chapters Materials and research methods, research results, discussion, conclusion. Practical recommendations and applications are also given. The manuscript is accompanied by 17 figures, 28 tables, 1 appendix, 3 formulas. The bibliographic list contains 234 literary sources, including historical references to original studies in Russian and foreign languages.