

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Балыковой Ларисы Александровны на диссертацию Науменко Юлии Владимировны «Первичная лабильная артериальная гипертензия у детей: прогнозирование риска прогрессирования, качество жизни и пути его улучшения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность избранной темы

Проблема оптимизации лечения и профилактики эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков сохраняет свою актуальность, ввиду высокой распространенности и способности пролонгироваться во взрослую жизнь. Доказано существование определенного морфологического (изменения сосудистой стенки) и генетического (полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента) субстрата АГ, дебютировавшей в детстве. Но, несмотря на достигнутые успехи, качество жизни и результаты лечения детей и подростков с АГ варьируют в очень широких пределах, но в среднем остаются недостаточно высокими, вероятно вследствие многокомпонентного механизма развития и неполной изученности некоторых аспектов патогенеза эссенциальной АГ. Причем, совершенствование лечебно-профилактических мероприятий в отношении АГ имеет реальные перспективы именно в детском и подростковом возрасте, когда АГ носит преимущественно лабильный характер и не сформированы необратимые изменения.

В настоящее время уделяется большое внимание исследованию молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности, анализу полиморфизмов генов белков ренин-ангиотензинового каскада. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции. Кроме того, представляет несомненный интерес изучение этнических аспектов полиморфизма генов, ответственных за развитие АГ, что возможно, позволит разработать регионально-ориентированные стратегии лечения и профилактики АГ, начиная с детства. Одним из доказанных аспектов патогенеза АГ является избыток веса и ожирение, которые тесно ассоциированы с недостатком витамина D, однако его влияние на уровень АД у изучено недостаточно. На сегодняшний день накоплено достаточно сведений, позволяющих говорить о существовании тесных ассоциаций между низким уровнем обеспеченности витамином D, ухудшением гемодинамических параметров и/или увеличением риска АГ. Данные ассоциации были показаны в поперечных исследованиях, и, к сожалению, не доказывают обратную связь уровней витамина D и АД. В свете вышеизложенного, диссертационное исследование Науменко Ю.В., поставившее целью оптимизировать качество жизни детей с эссенциальной лабильной АГ путем изучения некоторых аспектов патогенеза и совершенствования подходов к лечению, представляется своевременным и актуальным.

Выявленные диссертантом у детей с эссенциальной лабильной АГ данные о недостаточности и/или дефиците 25(OH)VitD (кальцидиола) в сыворотке крови, явились основанием для разработки программы коррекции содержания витамина D и ее включения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с эссенциальной лабильной АГ. Автором изучена роль генетических полиморфизмов и обмена аминокислот в развитии АГ у подростков проживающих в Донецкой республике и доказано, что изменения в аминокислотном профиле крови и мочи, полиморфизме генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, содержании витамина D являются новыми патогенетическими факторами развития эссенциальной АГ у детей и мишенями для фармакологической и немедикаментозной коррекции. Для прогнозирования риска прогрессирования лабильной АГ разработана компьютерная модель, установившая высокий риск прогрессирования АГ при наличии у подростка дефицита/недостаточности 25(OH)D в сыворотке крови, полиморфизма гена ангиотензиногена 704 T>C, повышенной экскреции валина с мочой, отягощенного семейного анамнеза и курения.

Цель исследования сформулирована глобально и достаточно логично и обоснована результатами анализа литературных данных по вопросу этиопатогенеза и лечения АГ у детей. Задачи сформулированы четко и соответствуют цели работы, хотя и затрагивают достаточно широкий круг вопросов, несколько избыточных для кандидатской диссертации

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн работы и выбраны современные, информативные и адекватные (для решения поставленных цели и задач) методы исследования.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Науменко Ю.В. написана в традиционном стиле изложена на 175 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Информативность диссертация подчеркивается наличием 25 таблиц и 28 рисунков, которые значительно облегчают восприятие материала. Список литературы содержит 162 наименования, из которых 93 – отечественных и 69 – зарубежных источника.

Во введении диссертантом четко обоснована актуальность и степень разработанности научной темы исследования, обозначены цель и задачи работы, выходящие за традиционные рамки кандидаткой диссертации, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, из которых первое имеет несколько ограниченную научную новизну, а пятое скорее представляет собой практическую рекомендацию.

В обзоре литературы, состоящем из 4 разделов представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие патологическое влияние дефицита и/или недостаточности витамина D, на развитие сердца и сосудов в онтогенезе и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Проанализированы работы, посвященные различным методикам изучения качества жизни у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с АГ. В разделе 3 описаны данные исследований по изучению генетических полиморфизмов в развитии АГ. Подчеркнуто, что, согласно результатам международных и отечественных исследований, наибольшую роль в развитии эссенциальной АГ играют полиморфизмы генов: ренина, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, рецепторов ангиотензина I, рецепторов ангиотензина II, β -адренорецепторов, NO-синтазы, альфа-аддуктина, альдостерон-синтазы, гуанин-связывающего белка. В заключительном разделе литературного обзора обсуждены аспекты обмена аминокислот при АГ. Показано, что изменения аминокислотного профиля проявляются на ранних стадиях и могут иметь прогностическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, которое состоит из четырех условных этапов, охарактеризованы основная и контрольная группа, представлены критерии включения и исключения пациентов в основную группу, которая однако не являлась единственной группой для исследования. Автором представлены критерии постановки диагноза АГ, а также описана собственная апробированная методика оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной АГ (имеется рац. предложение), обладающая достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Автор подробно остановилась на описании методов оценки вегетативного и психо-эмоционального статуса, клинических и инструментальных методов диагностики, представлено описание метода тонкослойной хроматографии, и генетических исследований, которые использовались в работе, а также подробно описаны методы статистической обработки данных.

В главе 3 представлена клиническая и инструментальная характеристика обследованных детей с эссенциальной АГ. Представлен подробный анализ жалоб, данных анамнеза заболевания, сведений о сопутствующей патологии, вредных привычках детей, анализ наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, результатов объективного обследования, в том числе данные антропометрии, и данных Эхокардиографии и суточного мониторирования АД (СМАД). Глава иллюстрирована клиническим примером.

Глава 4 посвящена изучению особенностей психоэмоционального, вегетативного статуса, содержания витамина D, аминокислотного состава в сыворотке крови и в моче пациентов основной группы и здоровых детей. Полученные результаты позволили автору доказать наличие прямой сильной обратной связи между уровнем АД и степенью снижения кальцидиола в сыворотке крови. Выделены преобладающие полиморфные гены у 16

подростков с эссенциальной АГ. Проведена оценка качества жизни детей с эссенциальной лабильной АГ, а также причин, ухудшающих его. Показано, что основными причинами являются нарушения психо-вегетативного статуса.

В главе 5. представлена модель определения вероятности прогрессирования АГ у детей. Были выделены пять наиболее значимых факторов риска: дефицит/недостаточность 25(OH)VitD в сыворотке крови, изменение полиморфизма гена AGT 704 T>C, повышенная экскреция валина в моче, отягощенный семейный анамнез и курение. Разработанная модель обладает высокой прогностической ценностью, чувствительностью и специфичностью. Предложенный метод позволяет осуществить персонифицированный подход к наблюдению детей с АГ, позволяющий более точно определить риск прогрессирования болезни и ее дальнейший прогноз.

В 6 главе представлены данные оценки эффективности комплексной программы лечения лабильной АГ с использованием немедикаментозных методов и витамина D у детей и подростков на протяжении 2 лет наблюдения. Установлено, что при использовании витамина D что нормализация АД была достигнута достоверно быстрее в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартную терапию и способствовала улучшению самочувствия детей с эссенциальной АГ, оптимизации психоэмоционального статуса, уменьшению вегетативного дисбаланса, нормализации содержания активной формы витамина D и улучшению качества жизни пациентов.

В «Заключении» диссертант подводит итог проделанной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме, подробно останавливаясь на основных полученных результатах исследования, объединяя их в единое целое с достаточной логикой рассуждений.

Выводы логично вытекают из результатов, представленных в диссертации, соответствуют поставленным цели и задачам, четко сформулированы, и имеют доказательную базу, подтвержденную качественным статистическим анализом, содержат весомые элементы новизны и несомненную научно-практическую значимость. Практические рекомендации показывают целесообразность использования результатов диссертации на практике, сформулированы четко и применимы в практическом здравоохранении.

Практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности детских лечебно-профилактических учреждений: поликлиники, стационары общесоматического и кардиологического профиля, санатории, наблюдающих пациентов с АГ.

Научно-практическая значимость диссертации.

Автором впервые проведена комплексная оценка качества жизни детей с эссенциальной АГ с помощью собственной методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» и анализ причин, ухудшающих качество жизни. Впервые изучены показатели аминокислотного обмена, а также полиморфизм генов

РААС у детей Донецкой Республики с эссенциальной АГ в сравнении с контрольной группой.

Автором установлено влияние уровня АД и других объективных показателей, параметров психоэмоционального и вегетативного статуса, содержания витамина D, аминокислотного профиля и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на качество жизни детей с эссенциальной АГ. Изучена эффективность и безопасность холекальциферола в комплексной терапии детей и подростков с эссенциальной АГ лабильного течения. Впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования лабильной АГ, которая обладает высокой прогностической способностью, чувствительностью и специфичностью.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования

Обоснованность и достоверность основных положений диссертационного исследования обеспечивается достаточным объемом (228 пациентов) и корректным формированием изучаемых выборок (с достаточно корректной формулировкой критериев включения и исключения в исследование), применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью статистических методов обработки данных, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Науменко Ю.В. является законченным научным трудом. Работа проведена на достаточном количестве обследованных пациентов. Диссертантом использованы современные клинические, биохимические, инструментальные, статистические методы исследования. Диссертантом проанализирован значительный объем литературных данных - 162 источника, из которых 69 на иностранном языке.

Структура и логика изложения работы соответствуют поставленной цели и задачам. Основные положения и выводы диссертации подтверждаются проведенными современными методами статистического анализа. Выводы работы обоснованы, логично вытекают из результатов исследования и являются логическим завершением работы. В практических рекомендациях обобщены предложенные автором инновации, позволяющие повысить эффективность лечения и профилактики АГ у детей.

Кандидатская диссертация Науменко Ю.В. построена в традиционном стиле и оформлена в соответствии с требованиями. Текст диссертации орфографически и грамматически выверен, обладает смысловой законченностью и связанностью. Автореферат диссертации написан грамотно, отражает основные положения диссертации и логично, соответствует содержанию диссертации.

Полнота освещения результатов исследования в опубликованных трудах

По материалам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 7 научных статей в журналах Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, 1 статья в нерцензируемом издании, 12 тезисов. Подготовлены 3 рационализаторских предложения.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на Международных, Всероссийских, Республиканских, конгрессах, конференциях, форумах. Научные разработки и результаты диссертационной работы успешно внедрены в работу учреждений практической медицины Донецкой Народной Республики, а также в педагогический процесс ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет, хотя имеются отдельные неудачные выражения, например «статистически значимая нормализация уровня витамина D». В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему при разработке прогностической модели риска прогрессирования АГ Вами предпринята оценка качества жизни детей и подростков с эссенциальной лабильной, ГБХ, высоким нормальным АД и вторичной АГ, а не с первичной стабильной АГ, что было бы логичнее?
2. Каков механизм положительного влияния витамина D на вегетативный тонус и психологическое состояние детей и подростков с АГ?
3. Почему у 13 пациентов основной группы со стажем АГ более года, отягощенной наследственностью и начальными признаками поражения органов-мишеней Вы не использовали антигипертензивные средства?
4. Не отличалась ли эффективность витамина D (антигипертензивная и способность восстанавливать содержание кальцидиола в крови) у пациентов с нормально и избыточной массой тела?

Выводы

Диссертационная работа Науменко Юлии Владимировны «Первичная лабильная артериальная гипертензия у детей: прогнозирование риска прогрессирования, качество жизни и пути его улучшения» является завершенным научно-квалификационным исследованием, содержащее новое решение актуальной научной проблемы по оптимизации качества жизни детей и подростков с эссенциальной АГ на основании исследования некоторых новых звеньев ее патогенеза.

По актуальности, новизне, объему выполненных исследований, методическому обеспечению, научной и практической значимости полученных

результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным п. 2.2 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. №2-13, с изменениями, а ее автор - Науменко Юлия Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», доктор медицинских наук (по специальности ~~14.01.08~~ педиатрия), профессор, член-кор. РАН



Лариса Александровна Балыкова

430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68. Тел. +7 (8342) 321983, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных




личную подпись
И.И. Тугицкова
 заверяю:
 Учёный секретарь учёного совета
 федерального государственного
 бюджетного образовательного
 учреждения высшего образования
 «Национальный исследовательский
 Мордовский государственный
 университет имени Н.П. Огарева»
 г. Саранск

Тугицкова И.И.