

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Новосибирского
государственного университета,
академик Российской академии
наук, доктор физико-математи-
ческих наук, профессор

М. П. Федорук

июня 2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ) о диссертации Науменко Юлии Владимировны на тему: «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 для науки и практического здравоохранения

Актуальность темы диссертационного исследования Науменко Юлии Владимировны обусловлена, в первую очередь, высокой распространенностью артериальной гипертензии среди населения практически всех регионов мира в целом, и значительным «омоложением» патологии, в частности. Поэтому проблемы профилактики, выявления групп риска, оптимизации терапии и сопутствующих мер, прогнозирования течения первичной артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков сохраняют свою значимую актуальность. По современным данным, АГ выявляется почти у 20 % детей и подростков (Леонтьева И. В., 2019). При этом возрастает постоянно и без того высокий риск сохранения и её прогрессирования у взрослых пациентов, первично манифестируя в детском и юношеском возрасте (Балыкова Л. А., 2020). В педиатрической практике АГ не всегда своевременно диагностируется и проводится патогенетическая терапия.

В последние два десятилетия получено большое количество убедительных данных о патогенетической роли дефицита витамина D в генезе тех или иных забо-

леваний, в частности АГ у детей и взрослых. Многочисленные исследования демонстрируют, что витамин D активно участвует в метаболизме ренина-ангиотензина как в норме, при стрессовых реакциях, так и при возникновении и формировании АГ. Учитывая, с одной стороны, климатические особенности средних и северных регионов мира, распространенность алиментарных нарушений в потреблении витамина D, с другой стороны, – возможность пищевой коррекции потребления этого витамина, причем в различных пищевых формах, представленное диссертационное исследование весьма актуально. Оно тем важнее, что вопросы профилактического применения препаратов витамина D связаны с исследованием генетического профиля – генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также взаимосвязанными особенностями аминокислотного и белкового метаболизма. В медико-социальном плане в детском возрасте основными являются вопросы прогноза дальнейшей динамики заболевания, а также улучшение качества жизни и возможностей оптимального развития детей, страдающих данной патологией. В диссертационной работе этот факт отчетливо прослеживается, автор формулирует и основывает на этом своё исследование.

В связи с указанным, актуальность настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку выполнение данной научной работы, успешно осуществленное, переводит решение актуальной проблемы оптимизации терапии и улучшения прогноза жизни у детей, страдающих первичной АГ на совершенно другой, принципиально более высокий клинико-методологический и практический уровень.

Цель диссертационной работы, которая определена как улучшение качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения ряда патогенетических механизмов путем включения колекальциферола в комплексную терапию на различных этапах лечения, следует считать безусловно актуальной с точки зрения как научных, так и практических клинических критериев, полностью соответствующей специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Так, первая задача носит методический базовый характер и направлена на изучение психоэмоционального и вегетативного статуса пациентов детского возраста с первичной ла-

бильной АГ. Вторая и третья задачи патофизиологически тесно взаимосвязаны, направлены на оценку уровня метаболита витамина D кальцидиола в сыворотке крови у детей с первичной лабильной АГ и определение аминокислотного состава в сыворотке крови и моче, полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у целевой группы пациентов с первичной лабильной АГ. На этой основе формулируется задача комплексного прогностического подхода к оценке риска прогрессирования АГ у детей и создание комплексной методики оценки качества жизни детей с первичной лабильной АГ. И наконец, при коррекции лабильной первичной АГ у детей с включением колекальциферола в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий оценивается эффективность указанного подхода. В целом работа может быть определена как мультидисциплинарная, сочетает в себе педиатрические, патофизиологические, биохимические, интраскопические и другие подходы. Тем не менее, исследование по своей сути содержит педиатрические цель и задачи, соответствуя специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, следуют из результатов исследования, по формулировке также соответствуют специальности диссертации.

Клинические группы пациентов, обследованных в ходе решения задач, достаточны по численности, адекватны по нозологии основного диагноза и позволяют обоснованно свидетельствовать о квалификации и надежности полученных результатов. Этические аспекты исследования соблюдены в полной мере, в работе представлены решения Локального этического комитета и указания на наличие информированных согласий родителей на проведение научного исследования.

Диссертация оптимального, возможно несколько избыточного, текстового объема, изложена на 175 страницах печатного текста (основной текст – 157 страниц), на русском языке. Текст состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, перспектив дальнейшей разработки темы, списка условных сокращений и условных обозначений. Список литературы достаточный и содержит 162 описания источников литературы, из них 93 – отечественных и 69 – иностранных. Работа иллюстрирована и содержит 25 таблиц, 28 рисунков.

Научная новизна и достоверность полученных результатов

Научная новизна результатов, полученных в ходе выполнения данной диссертационной работы, включает все исследовательские аспекты. Наиболее важным, с нашей точки зрения, является то, что впервые проведена комплексная оценка качества жизни детей с первичной лабильной АГ с помощью авторской методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией», защищенной как рационализаторское предложение № 6456 от 05.03.2021, и анализ причин, ухудшающих качество жизни. Данная методика может быть применена самым широким образом в педиатрической практике. Впервые изучен и проанализирован аминокислотный состав крови и мочи у детей с первичной лабильной АГ. Впервые изучен полиморфизм генов РААС у детей с первичной лабильной АГ. Впервые установлено сочетанное мультифакторное влияние уровня АД, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, содержания витамина D, аминокислотного профиля и полиморфизма генов на качество жизни детей с первичной лабильной АГ. Важным и перспективным является то, что впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ, которая обладает высокой прогностической способностью, чувствительностью и специфичностью. Сам подход разработки такого рода нейросетевых методов диагностики заслуживает самого широкого признания и внедрения, например в педиатрической интраскопической диагностике.

Представленные результаты статистически обоснованы, использованные методы анализа корректны, объем выборок при всех групповых исследованиях соответствуют поставленным задачам и удовлетворяют критериям распределения данных. Это позволило автору создать оригинальную нейросетевую модель для количественного прогнозирования у детей с лабильной АГ.

Личный вклад детально описан в тексте диссертации, при выполнении работы он очевиден как по констатирующей части, так и по характеру изложения и степени вовлечения автора в материал. Отчетливо прослеживается, что исследователь полностью владеет всем материалом диссертации не только в научно-оформительском, но и клиническом, биохимическом и эхокардиографическом (лучевом) отношении.

Диссертантка приводит многочисленные клинические описания и результаты их клинического анализа, что крайне важно для последующего практического применения разработанных методик использования препаратов витамина D в профилактике прогрессирования и в лечении лабильной АГ у детей. Это дополнительно убеждает в достоверности полученных результатов и сформулированных на их основе выводов.

Практическая значимость результатов работы не вызывает сомнений и основывается на том, что совершенно все представленные в исследовании и разработанные автором методики анализа, прогнозирования и коррекции лабильной АГ у детей применимы в первичном педиатрическом звене здравоохранения, и равным образом – в клинических условиях.

Важнейшими практическими рекомендациями следует считать то, что разработанный и запатентованный автором «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» прямо и исключительно эффективно следует использовать уже при первичном обращении таких пациентов к участковому врачу на амбулаторном этапе. Исследователем настоятельно рекомендована целесообразность определения уровня концентрации метаболита витамина D в сыворотке крови у пациентов с лабильной АГ, что соответствует российским клиническим рекомендациям «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018). Для прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ рекомендовано применение разработанной компьютерной нейросетевой модели, учитывающей целый ряд внешне различных, но патофизиологически связанных факторов биохимического и генетического характера. Автором рекомендовано, что при выявлении у ребенка с первичной лабильной АГ недостаточности и / или дефицита кальцидиола в сыворотке крови это является показанием для обязательного назначения препаратов колекальциферола определенным способом.

Положения, выносимые на защиту, концептуально суммируют суть выводов и практических рекомендаций, составляя реальную квинтэссенцию работы. Важнейшим, на наш взгляд, являются констатирующее положение о том, что недостаточный уровень или дефицит кальцидиола в сыворотке крови статистически значимо чаще выявлялся у пациентов основной целевой группы по сравнению с лицами из

контрольной группы. Постулировано, что аминокислотный состав в сыворотке крови и в моче у детей с первичной лабильной АГ показал достоверные отличия по сравнению со здоровыми сверстниками, с повышенным содержанием аланина, аспартата, гистидина, глутамата, метионина, фенилаланина в сыворотке крови. Повышенная экскреция аланина, валина, гистидина, таурина с мочой типичны для детей с первичной лабильной АГ по сравнению со здоровыми сверстниками. Важным положением является тот факт, что при исследовании полиморфизма генов РААС выявлены статистически значимые отличия в основной и контрольной группах с выделением преобладающих полиморфных генов у подростков с первичной лабильной АГ. Исследования, включенные в диссертацию и составившие ее суть, носят, по нашему мнению, перспективный характер и должны быть продолжены во всех аспектах, включенных в работу.

Работа написана хорошим и литературным медицинским языком, читается с интересом.

Обращает на себя внимание высокий уровень публикационной активности автора и коллектива, участвовавшего в выполнении диссертационной работы: семь статей в журналах, рекомендованных ВАК, полностью освещают весь основной объем результатов диссертации.

Все результаты работы полностью внедрены в практику как первичного педиатрического звена здравоохранения ДНР, так и на академическом уровне НИИ и Донецкого национального медицинского университета, используются в педагогическом процессе.

Работа имеет фундаментальное значение, особенно в своей генетической части, и в то же время тесно связана с реальными перспективами развития здравоохранения Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, тенденциями мировой науки в области педиатрии как современной комплексной научно-клинической дисциплины.

Основные научные результаты и их значимость для науки и практического здравоохранения

В работе впервые проведена комплексная оценка КЖ детей с первичной лабильной АГ с помощью собственной методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией» и анализ

причин, ухудшающих КЖ. Впервые изучен и проанализирован аминокислотный состав крови и мочи у детей с первичной лабильной АГ. Впервые изучен полиморфизм генов РААС у детей с первичной лабильной АГ. Впервые установлено влияние уровня АД, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, содержания витамина D, аминокислотного профиля и полиморфизма генов на КЖ детей с первичной лабильной АГ. Изучена эффективность и безопасность применения колекальциферола у детей с первичной лабильной АГ. Впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ, которая обладает высокой прогностической способностью, чувствительностью и специфичностью.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной задачи: оптимизация оказания медицинской помощи детям с первичной лабильной АГ, улучшение их КЖ путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий. При обследовании детей с первичной лабильной АГ важно учитывать параметры психоэмоционального и вегетативного статуса с последующей оценкой КЖ на основании методики «Способ комплексной оценки качества жизни детей с эссенциальной лабильной артериальной гипертензией» (рационализаторское предложение № 6456 от 05.03.2021). Целесообразно определять уровень концентрации витамина D в сыворотке крови. Для прогнозирования риска прогрессирования первичной лабильной АГ рекомендовано применение разработанной компьютерной нейросетевой модели, учитывающей наличие у ребенка дефицита/недостаточности 25(ОН)D в сыворотке крови, изменения полиморфизма гена ангиотензиноген: 704 T>C, повышенной экскреции валина с мочой, отягощенного семейного анамнеза по АГ, курения подростка. Наличие у ребенка с первичной лабильной АГ недостаточности и/или дефицита кальцидиола в сыворотке крови является показанием для назначения колекальциферола.

Общие замечания

Принципиальных замечаний к работе не выявлено. К субъективным и непринципиальным следует отнести некоторую повторяемость выражений в изложении методик. Так, в соответствующих разделах диссертант не ограничивается отсылкой к соответствующим разделам главы «Материал и методы», а частично повторяет

суть используемого метода или биохимической и генетической методики. Впрочем, это не умаляет достоинств работы в целом, а скорее способствует лучшему пониманию читателем изложенного материала. Единичные орфографические и стилистические ошибки не изменяют сущности работы.

Следует рекомендовать диссертантке и ее руководителю, возможно с привлечением специалистов (генетиков и биохимиков), оформления монографии по теме диссертации, продолжения исследования по данной серьезной педиатрической проблеме.

Заключение

Диссертационная работа Наumenко Юлии Владимировны на тему «Первичная лабильная артериальная гипертензия у детей: прогнозирование риска прогрессирования, качество жизни и пути его улучшения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является завершенным научно-квалификационным трудом, который решает актуальную для педиатрии и детской кардиологии задачу – улучшение качества жизни детей с первичной лабильной артериальной гипертензией путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий на основании изучения ряда патогенетических механизмов путем включения колекальциферола в комплексную терапию на различных этапах лечения. Выводы и рекомендации достаточно обоснованы. Диссертационная работа полностью отвечает требованиям п. 2.2 для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 № 2-13, а также п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Наumenко Юлия Владимировна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв обсужден на межкафедральном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии

В. Зельмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ), протокол № 5 от 28 июня 2021 г.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Института медицины и психологии В. Зельмана
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет» (Новосибирский государственный университет,
НГУ),
доктор медицинских наук (по специальности 14.01.08 – педиатрия)

Денисов Михаил Юрьевич

630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

сайт www.nsu.ru

Телефон: +7 (383) 363 40 00. факс: +7 (383) 363 42 80.

Электронная почта: m.denisov@g.nsu.ru

Согласен на автоматизированную обработку персональных данных



Подпись *Денисова М.Ю.* заверяю
Специалист Управления кадров НГУ
Александр М.А.
«29» июня 2021 г.