«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ
«Эндокринологический научный центр»
Минздрава России
академик РАН
_____И.И. Дедов
«__» _____2016г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Кожевниковой Ольги Викторовны на тему «Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – «педиатрия».

Актуальность темы диссертационного исследования

Болезни сердца и сосудов являются не только одной из главных причин высокой смертности во всем мире - в последние годы в России возросла значимость этой патологии в структуре причин смертности у подростков. Дебют артериальной гипертензии, вносящей наибольший вклад в смертность от сердечно-сосудистой патологии, многие исследователи связывают с молодым возрастом, и он часто остается незамеченным. Артериальная гипотензия является другой важной, но пока плохо изученной проблемой, сопряженной в том числе и с жизнеугрожаемыми состояниями. Статистические данные последних лет свидетельствуют о тенденции к росту ее частоты и омоложению.

Конец XX века ознаменовался интенсивным развитием фундаментальных знаний и пересмотром многих представлений о патогенезе и подходах к лечению сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Была доказана связь ремоделирования сосудистой стенки с общей смертностью у взрослых. Уже нет сомнений, что сосудистые атерогенные повреждения имеют начало в детском возрасте, при этом до сих пор не развита практика выявления начальных проявлений нарушения функции крупный артерий у детей. Ожирение является основным фактором риска фатальных исходов и тяжелых жизнеугрожающих осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В России, как и во всем мире, актуальность проблемы ожирения в будущем будет только увеличиваться. Обзор научных работ за 1970 - 2015 гг. отражает выявленную связь сердечно-сосудистых болезней, ожирения, а также патологии углеводного обмена с нарушением дыхания во время сна у взрослых. У детей изучение проблемы нарушения дыхания во сне пока не получило достаточного развития, и есть основания полагать, что детский синдром апноэ/гипопноэ часто остается незамеченным.

Высокая смертность от сердечно-сосудистых болезней, концепция непрерывности их развития от факторов риска до развития хронической патологии, новые знания и диагностические технологии в XXI веке показали необходимость поиска факторов риска развития и ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы у детей.

Научная и практическая ценность диссертации

Впервые в России комплексное исследование у детей методом неинвазивной осциллометрической артериографии показателей функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики (скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, центрального и пульсового артериального давления) позволило создать центильные таблицы показателей в зависимости от возраста, пола, роста для широкого использования у детей от 3 до 17 лет. При этом был обоснован способ комплексной оценки параметров

функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики для выявления ранних маркеров сердечно-сосудистых болезней (патент № 2563229, от 19.08.2015г.). Важно, что возраст 9-11 лет и рост >150 см у детей как при нормальном, так и при повышенном ИМТ, а также рост ≥85-го перцентиля половозрастной нормы при повышенном ИМТ, представлены как наиболее нуждающиеся в контроле ранних маркеров и профилактике развития сердечно-сосудистых болезней.

Впервые при сравнении собственных данных с международным популяционным исследованием выявлены признаки нарушения функции крупных артерий у считавшихся ранее здоровыми российских детей преимущественно в возрасте 9-11 лет: отмечено повышение скорости распространения пульсовой волны >97-го перцентиля половозрастной нормы у 11%, а также более раннее значимое снижение индекса аугментации.

Показано при исследовании методом неинвазивной осциллометрической артериографии, что изменение индекса аугментации является более ранним маркером нарушения функции крупных артерий независимо от ИМТ у детей, а скорость распространения пульсовой волны и центральное АД проявили себя как ранние маркеры сердечно-сосудистых болезней у детей при ожирении и при жировом гепатозе.

Впервые по результатам суточного мониторирования АД у детей 6-17 лет установлено, что индекс времени артериальной гипертензии преобладает ночью, а гипотензии днем, при этом у 21% детей с дневной гипотензией выявлена ночная системная гипертензия на фоне хронической патологии ЛОР-органов, которая, таким образом, проявляет себя как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Впервые показана по результатам суточного мониторирования АД у детей с артериальной гипотензией, гипертензией, синдромом вегетативной дисфункции и с гипотензией днем и гипертензией ночью значимость пульсового АД и диастолического АД, особенно в ночной период, что свидетельствует о них, как о значимых ранних маркерах развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

Показана возможность применения повышенного пульсового АД >90-го перцентиля возрастной нормы как раннего маркера нарушения функции крупных артерий и гемодинамики у детей (патент № 2582014, от 29.03.2016 г.).

По результатам комбинированного суточного мониторирования ЭКГ и АД показано, что непостоянное удлинение электрической систолы желудочков (QT), как признак электрической нестабильности миокарда, имело значимую связь с гипотензией.

Впервые показано, что у детей ростом ≥85-го перцентиля нормы отсутствует нормальная суточная динамика АД, при повышенном ИМТ чаще регистрируется ночная диастолическая гипотензия, а при избыточной массе тела значимо больше удлинена электрическая систола желудочков (QT). Кроме этого, впервые в мире у детей с повышенным индексом массы тела (90% из них ростом ≥85-го перцентиля нормы) на фоне синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна легкой и средней степени тяжести выявлен новый фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней - эпизоды снижения гликемии <3,3 ммоль/л в ночной период.

Впервые в России разработан алгоритм персонализированного подхода к ранней профилактике сердечно-сосудистых болезней как у практически здоровых детей, так и у детей с патологией на основе оценки параметров функции крупных артерий, центральной, периферической и суточной гемодинамики, исследований для исключения синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, а также ночной гипогликемии.

Значимость полученных результатов для развития науки заключается в том, что впервые в российском популяционном исследовании комплексно изучены показатели функции крупных артерий, центральной и периферической гемодинамики методом неинвазивной осциллометрической артериографии у практически здоровых детей 3-17 лет и созданы центильные таблицы показателей.

При сравнении результата исследования российской популяции с международными данными отмечено наличие в нашей стране дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей и необходимость начала профилактических мер по их предотвращению уже в младшем школьном возрасте.

Выявлено, что показатель роста, превышающий половозрастную норму ≥85-го перцентиля является новым фактором риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

По данным суточного мониторирования АД показано, что есть основания использовать ночное пульсовое и диастолическое АД как ранние маркеры развития сердечно-сосудистых болезней у детей.

По результатам суточного мониторирования АД и ЭКГ, полисомнографии хроническая патология ЛОР-органов показана как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей, особенно в сочетании с повышенным индексом массы тела.

Показано снижение гликемии ночью как новый фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней у высоких детей с повышенным индексом массы тела при наличии нарушения ночного дыхания.

Обоснован мультидисциплинарный подход к проблеме раннего выявления и профилактики развития сердечно-сосудистых болезней у детей, научно обоснован алгоритм персонализированного подхода к выявлению факторов риска развития и оценке маркеров ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей.

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общему плану. Диссертация включает 311 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, трех глав с описанием собственных наблюдений, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 123

отечественных и 346 иностранных источников. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 54 рисунками, имеет 2 приложения.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления о проблеме, факторах риска и методах диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей.

В главе материалы и методы исследования представлена общая характеристика изучаемых групп детей и принципы исследования. Анализ результатов собственных исследований проведен корректно, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Представлены рекомендации для практического здравоохранения.

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Минздрава России в отделе инструментальной диагностики НИИ педиатрии. В исследование включено достаточное число наблюдений – обследовано 854 ребенка.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном участии в получении исходных данных (сбор первичного материала, непосредственное проведение исследования пациентов), в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, в подготовке публикаций по выполненной работе. Первичный материал собран и проанализирован автором самостоятельно.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 63 публикациях, в том числе в 26 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций.

Результаты проведенного исследования успешно внедрены в практику консультативно-диагностического центра (КДЦ), а также используются в научной и клинической работе отделений НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ. Кроме этого, включены в лекционный курс кафедры факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы неоднократно были доложены на национальных и международных конгрессах и конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты работы Кожевниковой О.В. рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для врачей – педиатров, занимающихся лечением, профилактикой и реабилитацией сердечно-сосудистых болезней у детей. Они могут быть использованы в педагогической работе на курсах усовершенствования педиатров, кардиологов, специалистов по школьной медицине, реабилитации.

Принципиальные замечания по работе отсутствуют. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения отражены в 63 публикациях, из них в 26 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Заключение.

Диссертационная работа Кожевниковой Ольги Викторовны «Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08. – «педиатрия», является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема - создание и внедрение научно-обоснованного алгоритма раннего выявления факторов риска развития сердечно-сосудистых болезней у детей для формирования персонализированных профилактических программ.

По актуальности, новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа Кожевниковой Ольги Викторовны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – «педиатрия».

Отзыв на диссертацию Кожевниковой О.В. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России «..6..» октября 2016г., протокол №..7..

Заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России по научной работе, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН Петеркова В.А.

Г.Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 1
Тел. 8 (495) 124-41-01
dedov@endocrincentr.ru
www.endocrincentr.ru

Подпись д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Петерковой В.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ,
д.м.н. Дзеранова Лариса Константиновна