

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



197341, Россия
Санкт-Петербург,
ул. Акkuratова, 2

Тел. +7 (812) 702-37-30
Факс +7 (812) 702-37-01
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

22.02.2019 № 02-05-1498/19
на № _____ от _____



А.О. Конради

« 22.02.2019 » 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Лавровой Екатерины Андреевны на тему: «Вариабельность гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – педиатрия, 14.01.02 - эндокринология.

Актуальность темы выполненной работы.

Научное исследование Е.А.Лавровой посвящено решению важной для педиатрии и эндокринологии проблемы, касающейся изучения и обоснования диагностических возможностей оценки риска микроангиопатий при сахарном диабете 1 типа (СД 1) у детей и подростков с точки зрения приоритетности вклада различных факторов – длительности заболевания, возраста дебюта, качества метаболического контроля с акцентом на динамические изменения (вариабельность) в течение болезни. Известно, что достижение адекватного гликемического контроля и нормогликемии у детей с СД1 являются одной из приоритетных задач эндокринологии в отношении профилактики поздних осложнений данного заболевания. Ранняя манифестация диабета и неудовлетворительная компенсация способны привести к формированию поздних осложнений еще до достижения

совершеннолетия. В дальнейшем это ведет к ранней инвалидизации, снижению трудоспособности среди молодых взрослых с СД1 и значительному ухудшению у них качества жизни. Исследования, направленные на выявление ранних предикторов риска инвалидизирующих осложнений СД1 с последующим обоснованием рекомендаций по их предупреждению, своевременному выявлению и коррекции, сохраняют высокую медицинскую и социальную значимость. Таким образом, диссертационное исследование Е.А. Лавровой «Вариабельность гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа» не вызывает сомнений в своей актуальности.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования Е.А. Лавровой.

В диссертации проведен сравнительный анализ различных показателей вариабельности гликемии при СД1, используемых при точечном измерении глюкозы крови, определена их диагностическая ценность и релевантность. Как наиболее информативный показатель, установлен критерий оценки вариабельности гликемии по коэффициенту вариации (CV). Автором проведена комплексная оценка определения степени риска манифестации поздних микроангиопатий, наиболее типичных для дебюта в детском возрасте, в ассоциации с различной представленностью вариабельности гликемического контроля. При этом исследование не ограничивается спектром наиболее частых для детского возраста осложнений диабета, включая в круг исследовательских проблем изучение поздних осложнений, как правило, диагностируемых у взрослых. В работе проведен детальный анализ наиболее ранних проявлений автономной диабетической кардиоваскулярной нейропатии (ДАКН), что в значительной мере составляет приоритетность исследования. Новыми являются результаты, свидетельствующие об ассоциации между выраженными колебаниями гликемии и снижением вариабельности сердечного ритма у детей с СД1, расцениваемое, как проявление доклинической стадии ДАКН. Доказательное обоснование значимости факторов риска развития поздних осложнений СД1 у детей (длительность заболевания, возраст пациентов, среднесуточная потребность в инсулине, значения гликированного гемоглобина, колебания гликемии) явились научной основой обоснования оптимизации схем оказания помощи при СД 1 с точки зрения диагностики, лечения и диспансеризации детей с данной группой патологии.

В целом, оценивая научную новизну исследования Е.А.Лавровой, следует подчеркнуть его приоритетность, как комплексного анализа влияния степени метаболической компенсации СД1 в части вариабельности уровня гликемии на риск поздних осложнений диабета, включая раннюю манифестацию автономной нейропатии с поражением сердца.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Научно-исследовательская работа Е.А.Лавровой имеет высокую значимость для практического здравоохранения.

Автором детально охарактеризованы диагностические подходы к оценке метаболического контроля СД1 с точки зрения вариабельности суточного профиля гликемии. Проведен математический анализ параметров, характеризующих вариабельность гликемии, установлены наиболее значимые и рекомендованы к использованию в клинической практике. Убедительно доказан факт, что уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), рекомендуемый обычно к применению для характеристики компенсации диабета, не является достаточным без одновременной оценки вариабельности суточного профиля гликемии. В то же время в работе изучены факторы риска и ранние проявления автономной нейропатии с поражением сердца. С учетом возрастных особенностей периода пубертата и роста выделены наиболее релевантные изменения, а именно снижение физиологической вариабельности сердечного ритма, отнесенные к дебюту ДАКН. Разработана Программа «Оценка вариабельности суточной гликемии по данным гликемического профиля», позволяющая произвести анализ показателей вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа в автоматическом режиме, что делает методику удобной для применения в педиатрической и эндокринологической практике.

У детей доказана значимость выявления высокой вариабельности гликемии для оценки компенсации углеводного обмена и риска развития поздних осложнений сахарного диабета для дальнейшей тактики ведения. Определено соотношение HbA1c и показателей вариабельности гликемии, стратифицирован риск гипогликемий у детей с сахарным диабетом 1 типа с оптимальными значениями HbA1c.

Проведен сравнительный анализ эффективности методов диагностики ДАКН у детей: кардиоинтервалографии, кардиоваскулярных тестов по Ewing и суточного мониторирования сердечного ритма с оценкой его вариабельности. Доказана максимальная информативность суточного мониторирования сердечного ритма в диагностике диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии на доклинической стадии.

Определены факторы риска развития хронических осложнений, включая диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии, с учетом вариабельности гликемии, что позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение за детьми, отнесенными к группе риска. На основании полученных в ходе исследования данных практическому здравоохранению рекомендован четкий алгоритм диспансерного наблюдения детей и подростков с СД1 с обоснованием дифференцированной в зависимости от исходных факторов риска и уровня метаболического контроля.

В целом результаты диссертационного исследования Е.А Лавровой доказательно обосновывают необходимость мониторингирования профилей гликемии в ассоциации с мониторингом суточного ритма сердца и ЭКГ у детей и подростков с СД1, особенно через 5 и более лет после дебюта заболевания.

Достоверность полученных результатов и характеристика работы.

Диссертационная работа Е.А.Лавровой написана в традиционной форме и построена по общепринятому принципу. Исследование изложено на 132 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического списка. Диссертация проиллюстрирована 24 таблицами, 19 рисунками. Список литературы содержит 190 источников, из них 59 отечественных и 131 зарубежных.

Во Введении диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» автор подробно описывает состояние проблемы на современном этапе, анализируя современные подходы к диагностике поздних осложнений СД 1 у детей и подростков, возможности терапии заболевания и роль оценки вариабельности гликемии, как новые возможности оптимизации контроля диабета. Также проведен обзор современных исследований, направленных на раннюю диагностику автономной нейропатии с поражением сердечно-сосудистой системы, в детском возрасте. Автором глубоко исследованы современные возможности диагностики и превенции микроангиопатий, основанные на оптимизации метаболического контроля СД1 за счет снижения суточной вариабельности гликемии. Обоснована целесообразность и научная актуальность продолжения исследований в данной области.

Исследование спланировано методически корректно в соответствии с поставленными задачами. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлена достаточным объемом выборки (в исследование включено 126 детей с СД1), корректным распределением по группам, адекватным математическим анализом полученной информации. В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования. Проведен их сравнительный анализ с данными литературы.

В результате проведенного Е.А.Лавровой исследования установлено, что у 52,4 % детей с сахарным диабетом 1 типа встречается высокая

вариабельность гликемии. Из показателей определения вариабельности гликемии наиболее надежным и информативным является коэффициент вариации, в то время как гликированный гемоглобин не отражает в полной мере выраженность колебаний гликемии и наличие гипогликемий, в связи с этим для адекватной оценки течения заболевания необходимо использовать показатели гликированного гемоглобина и вариабельности гликемии совместно. Высокая вариабельность гликемии ассоциирована с увеличением частоты выявления доклинической стадии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии в виде снижения вариабельности сердечного ритма, по данным суточного мониторирования, и уменьшения выраженности дыхательной аритмии, по данным электрокардиограммы у детей.

Факторами риска развития поздних осложнений сахарного диабета 1 типа у детей установлены длительность заболевания, возраст пациентов, среднесуточная потребность в инсулине, значения гликированного гемоглобина, колебания гликемии.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказана достаточным количеством обследованных пациентов, применением современных методов исследования. Выводы целиком и полностью основаны на результатах собственных исследований и логично вытекают из материалов диссертации. Это позволяет признать полученные результаты значимыми, а выводы и положения, сформулированные в диссертации, вполне достоверными. Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию Е.А.Лавровой нет.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 30 работ, из них 4 статьи опубликованы в научных изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук», рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования. Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на региональных и национальных конференциях и конгрессах.

Личный вклад соискателя.

Личный вклад Е.А.Лавровой состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа современной литературы, выполнения клинической части исследования, проведения медико-статистической обработки материала.

Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована.

Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальности «14.01.08 – Педиатрия», «14.01.02 - Эндокринология».

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении - работе педиатрических, детских эндокринологических отделений стационаров и поликлиник, могут быть использованы в программах подготовки врачей педиатров, детских эндокринологов на этапах преддипломного и постдипломного образования.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического центра ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2». Материалы работы используются в преподавании на кафедре детских болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Заключение по работе.

Диссертационная работа Лавровой Екатерины Андреевны «Вариабельность гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа», представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.01.02 - Эндокринология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии и эндокринологии, связанной с оптимизацией оказания помощи детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа. Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение внесет существенный вклад в решение важной задачи – снижение ранней инвалидизации и утраты трудоспособности вследствие микроангиопатий, осложняющих СД 1 типа у детей и подростков.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация Е.А.Лавровой «Вариабельность гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа», полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной

постановлением Правительства Российской Федерации № 355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Лаврова Екатерина Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.01.02 - Эндокринология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры детских болезней Института медицинского образования и Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 6 от 18.02.2019 года).

Заведующая кафедрой детских болезней
Института медицинского образования
Заведующая НИЛ детской эндокринологии
Института эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
(14.01.08 - педиатрия)

И.Л. Никитина

Директор научно-исследовательского
Института эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.02 – эндокринология)

Е.Н. Гринёва

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт - 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

тел. 8 (812) 702-37-30

E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Никитиной Ирины Леоровны и дотора медицинских наук, профессора Гриневой Елены Николаевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

19.02.2019