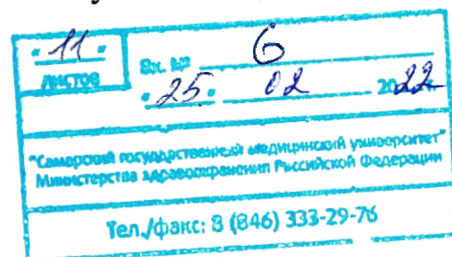


ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Надежды Дмитриевны Савенковой, заведующей кафедрой факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на диссертацию Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия



Актуальность проблемы

Актуальность проблемы обусловлена особенностями этиологии, патогенеза, клинических проявлений, течения и исхода типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей. Гемолитико-уремический синдром, проявляющийся гемолитической анемией, тромбоцитопенией, острым повреждением почек, у детей имеет высокий риск формирования хронической болезни почек.

Диссертационное исследование Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», выполненная в Оренбургском государственном медицинском университете, под руководством доктора медицинских наук, доцента Игоря Владимировича Зорина и заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Альбины Александровны Вялковой, посвящено актуальной проблеме педиатрии и нефрологии.

Автором диссертационного исследования поставлена цель: определить клинико-патогенетические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей для оптимизации прогнозирования и диагностики исходов.

Выбор данной темы диссертационного исследования важен и своевременен потому, что стоящая перед педиатрической нефрологией проблема прогнозирования хронических заболеваний почек у детей – реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома еще не нашла своего окончательного решения. Диссертация Елены Викторовны Гуньковой призвана оптимизировать прогнозирование и диагностику исходов гемолитико-уремического синдрома у детей на основе клинических показателей, структурных и функциональных биомаркеров формирования хронических болезней почек у детей – реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома.

Научная новизна и практическая значимость, полученных результатов

Результаты, полученные Еленой Викторовной Гуньковой в диссертационном исследовании, являются новыми.

Автором определена частота гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области по данным госпитализированных случаев за 20 - летний период. Создан региональный регистр детей, перенесших гемолитико-уремический синдром.

Автором показаны клинические и структурно-функциональные особенности повреждения почек у детей с различными исходами гемолитико-уремического синдрома. Благоприятный исход гемолитико-уремического синдрома с клиническим выздоровлением детей установлен в 41,9% случаев. В 46,5% у детей в исходе гемолитико-уремического синдрома развились хронические заболевания почек, в структуре которых преобладает тубуло-интерстициальная болезнь, протекающая с изолированным мочевым синдромом.

Еленой Викторовной Гуньковой приведены доказательства того, что повышение концентраций эндотелина-1 и структурного биомаркера канальцевого повреждения – липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, функционального биомаркера – цистатина С в крови и моче

свидетельствуют о повреждении почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома.

Научно обоснованный и разработанный автором алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома, безусловно, имеет существенную научную и практическую значимость для педиатрии.

Автором определены критерии риска на основании анамнестических и клинических признаков при манифестации гемолитико-уремического синдрома: гемоколит, анурия более 7 суток, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, нарушение внутривисочной гемодинамики по доплерографии, ацидо-аммониегенеза и концентрационной способности почек. Критерии риска формирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, предложено использовать в практике педиатров и нефрологов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Елены Викторовны Гуньковой следует признать высокими и соответствующими требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности педиатрия.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко сформулированы, логично вытекают из полученных результатов, обоснованы научной методологией, дизайном исследования, системным подходом и последовательным применением методов научного познания, использованием современных методов исследования функции почек и маркеров эндотелиальной дисфункции, биомаркера почечного повреждения у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома; статистической обработкой результатов современными методами с

применением параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа Spearman, регрессионного анализа, метода последовательного анализа А. Вальда; оценки относительного риска, чувствительности, специфичности.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации базируются на основных результатах исследования. Методологическая база основана на данных фундаментальных исследований в педиатрии, нефрологии, публикациях отечественных и зарубежных ученых по проблеме прогнозирования и диагностики исходов гемолитико-уремического синдрома у детей.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Теоретическая значимость полученных результатов диссертации заключается в углубленном изучении показателей эндотелиальной дисфункции: эндотелина- 1, ADAMTS-13, функциональных маркеров - цистатина С крови и мочи; биомаркера канальцевого повреждения: липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL) и научном доказательстве их диагностического и прогностического значения у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром.

Научно-практическая значимость для педиатрии результатов диссертационной работы Елены Викторовны Гуньковой заключается в том, что доказана высокая информативность маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин- 1, ADAMTS-13), функционального биомаркера (цистатин С в крови и моче) и биомаркера канальцевого повреждения почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) в диагностике повреждения почек и прогнозировании исходов гемолитико-уремического синдрома у детей - реконвалесцентов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на 151

странице, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 267 источников, из них 131 отечественных и 136 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками (графики), 1 схемой, содержит 23 таблицы.

Первая глава Обзор литературы: «Современные клиничко-патогенетические аспекты гемолитико-уремического синдрома у детей».

Автором представлен обзор с анализом отечественной и зарубежной литературы по актуальной проблеме гемолитико-уремического синдрома у детей. Елена Викторовна Гунькова обстоятельно и полно изучила отечественную и зарубежную литературу, прекрасно знает состояние вопроса. Анализ литературы позволил автору аргументировать актуальность диссертационной работы, поставить цель и задачи исследования для решения актуальной научной проблемы.

Вторая глава включает характеристику пациентов и методов исследования. Даны критерии включения в исследование: здоровые дети, пациенты, перенесшие гемолитико-уремический синдром. Критерии исключения – дети с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ результатов комплексного клиничко-параклинического обследования детей с гемолитико-уремическим синдромом в возрасте от 3 месяцев до 17 лет по данным 86 историй болезней. Включенные в исследование дети с гемолитико-уремическим синдромом разделены на группы: 38 реконвалесцентов с исходом в хронические заболевания почек и 36 реконвалесцентов с благоприятным исходом без признаков хронических заболеваний почек. На втором этапе проведено комплексное обследование детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома с оценкой клиничко-параклинических показателей состояния почек, желудочно-кишечного тракта, системы гемостаза. На третьем этапе исследования у детей-реконвалесцентов

гемолитико-уремического синдрома проводилось определение в динамике внутривисочечной гемодинамики, уровня цистатина С, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче; в сыворотке - эндотелина-1, цистатина С; антитромботического фактора - ADAMTS-13.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью электронных таблиц Excel, программы STATISTICA 6.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). Анализ полученных данных произведен с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента с последующим нахождением уровня достоверности различий; корреляционного анализа по Spearman; факторного и регрессионного анализа; метода последовательного анализа А. Вальда; оценки относительного риска, чувствительности, специфичности.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Автором установлено, что за двадцатилетний период зарегистрировано 86 случаев гемолитико-уремического синдрома у детей, увеличение частоты его диагностики в 2011 -2014 годы и снижение в 2015 - 2020 годы, показана сезонность заболевания (май и июнь).

Автором в структуре ГУС у детей Оренбургской области выявлено преобладание STEC-ГУС в 96,5%, чаще у детей грудного и раннего возраста 68,6%.

В 46,5% у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома выявлена хроническая тубуло-интерстициальная болезнь, протекающая с изолированным мочевым синдромом. Автором установлены клинические и структурно-функциональные особенности повреждения почек у детей с различными исходами гемолитико-уремического синдрома.

В четвертой главе представлена характеристика патогенетических маркеров: эндотелина-1 крови, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой,

фактора ADAMTS-13 у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома. Автором обстоятельно и полно представлены результаты сравнительного исследования изменений показателей функции эндотелия у пациентов с различными исходами гемолитико-уремического синдрома. Доказано, что у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома с исходом в хронические заболевания почек показатели эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 крови), функционального маркера - цистатина С крови и мочи, антитромботического фактора ADAMTS-13), биомаркера почечного повреждения (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, экскретируемого с мочой) отличаются от уровня данных параметров у здоровых детей и детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома, имеющих благоприятный исход. Автором подтверждена информативность изучаемых показателей в качестве дополнительных критериев прогнозирования формирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром.

В пятой главе авторы представляют результаты исследования по прогнозированию формирования и диагностике хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома.

Еленой Викторовной Гуньковой убедительно доказано, что хронические заболевания почек у детей – реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома, характеризуются нарушением структуры и функции почек, снижением показателей внутривисцеральной гемодинамики. Автором показано повышение артериального давления, микроальбуминурии, снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня эндотелина-1 в крови, цистатина С в моче и крови, повышение экскреции с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов у детей – реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома. Автором обнаружена умеренная теснота связи по Spearman между повышением артериального давления и повышением эндотелина-1 крови, цистатина С в моче и крови, мочевого экскреции NGAL. У детей - реконвалесцентов гемолитико-

уремического синдрома с хроническими заболеваниями почек обнаружена по Spearman обратная теснота связи между уменьшением параметров внутрипочечной гемодинамики и увеличением экскреции мочевого NGAL, эндотелина-1 в крови, цистатина С в моче и крови.

Регрессионный анализ позволил построить модели на основании базовых параметров. В результате расчета уровней линейной регрессии показаны диапазоны эндотелина-1 крови (154,68-180,86 пг/мл), цистатина С крови (19201,65-22746,77 нг/мл), свидетельствующие о высоком риске формирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром.

На основании проведенного анализа автором установлены показатели, свидетельствующие о нарушении структурно-функционального состояния почек и внутрипочечной гемодинамики при хронических заболеваниях почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром. Автором установлены у детей с развитием хронических заболеваний почек в исходе гемолитико-уремического синдрома снижение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия и протеинурия, повышение артериального давления и концентрации эндотелина-1 крови, цистатина С в крови, мочевой экскреции липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов.

Автором научно обоснован и разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, предложен для использования в педиатрической практике.

В заключении автором дано обсуждение полученных результатов исследования с данными литературы.

Оценка изложения обзора литературы, современных методов и результатов исследования, заключения, обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, новизны, научной и практической значимости диссертации Елены

Викторовны Гуньковой свидетельствуют о завершенной научно-квалификационной работе.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» соответствует требованиям, в полной мере представляет результаты исследования и логично отражает основные научные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автореферат изложен на 23 страницах, хорошо иллюстрирован 1 таблицей, 1 схемой и 10 рисунками.

Подтверждение опубликования основных результатов исследования в научной печати

По теме диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 6 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus и 3 в научных рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования Е.В. Гуньковой используются в лечебно-диагностической работе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра г. Оренбурга.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-нефрологов на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Результаты диссертации и разработанный алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, достойны широкого внедрения в педиатрическую нефрологическую практику.

При рассмотрении диссертации Елены Викторовны Гуньковой «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» принципиальных замечаний не возникло.

Диссертация Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» является существенным вкладом в педиатрическую науку и практику, достойна широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Заключение

Диссертационная работа Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Игоря Владимировича Зорина и заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Альбины Александровны Вялковой, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики и прогноза исхода гемолитико-уремического синдрома в детском возрасте.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гуньковой Елены Викторовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» полностью соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539),

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

« Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет »

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Тел.: 8-(812)416-52-86;

E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru



Савенкова Н.Д.

Подпись *Савенкова Н.Д.*

удостоверяется
« 16 » *02* 20*22* г.

Нач. отдела делопроизводства СПб ГПМУ
Е.Н. Майорова

*С отрывком документа № -
25.02.2022*