

10	5
Лист №	15
от	02
2022	
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333 79-79	

ОТЗЫВ

официального оппонента,
**профессора кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Казанский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук,
профессора Тамары Петровны Макаровой на диссертацию
Гуньковой Елены Викторовны на тему: «Гемолитико-уремический
синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия**

Актуальность выполненного исследования

Актуальность диссертационного исследования Гуньковой Еленой Викторовной на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, обусловлена тем, что гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей является основной причиной острого почечного повреждения в детском возрасте, имеющий риск формирования хронических заболеваний почек и приводящий к снижению качества жизни. Несмотря на внедрение новых методов лечения, усовершенствование методов заместительной почечной терапии при ГУС у детей, летальность остается на высоком уровне. Дети грудного и раннего возраста, перенесшие STEC-ГУС при сохраненной функции почек, прогностически благоприятны. Однако, развиваются и неблагоприятные исходы ГУС: тяжелые с формированием терминальной хронической почечной недостаточности и умеренно тяжелые с формированием хронических заболеваний почек (ХЗП) и с исходом в хроническую болезнь почек.

В последние годы все большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции при поражении почек. Эндотелиальная дисфункция носит системный характер и обнаруживается не только в

крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле. Функциональные изменения эндотелия предшествуют морфологическим изменениям в сосудистой стенке. Доказано, что нарушение функции эндотелия развивается задолго до развития структурных изменений в почках и являются патогенетическим фактором, приводящим к развитию нефросклероза. Однако, в современной литературе недостаточно научных данных о состоянии эндотелиальной функции у детей с различными исходами ГУС.

При оппонировании диссертации, установлено, что автором использованы современные методы и технологии научного исследования, статистической обработки собственных данных. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Е.В. Гуньковой на тему: ««Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», высокие и соответствуют современным требованиям ВАК РФ.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые определена частота ГУС у детей Оренбургской области по данным госпитализированных случаев и создан региональный регистр пациентов-реконвалесцентов ГУС.

У пациентов с различными исходами ГУС определены клинико-патогенетические и структурно-функциональные особенности поражения почек. Установлено, что у 46,5% детей в исходе ГУС развились хронические заболевания почек, в структуре которых преобладает тубуло-интерстициальная болезнь, протекающая с изолированным мочевым синдромом.

Впервые определен комплекс патогенетических показателей: эндотелина-1, ADAMTS-13, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, цистатина С и научно обосновано их прогностическое значение у детей-реконвалесцентов ГУС.

Доказано, что повышение концентрации эндотелина-1, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, мочи, цистатина С в крови и моче являются критерием прогнозирования поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

Впервые определены критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС.

Впервые научно обоснован алгоритм прогнозирования исходов ГУС и разработан способ прогноза хронического поражения почек у детей, перенесших ГУС.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Е.В. Гуньковой, обусловлена правильным методологическим подходом, применением современных методов исследования и принципов доказательной медицины, достаточным объёмом анализируемого материала, современной статистической обработкой полученных данных.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием современных зарегистрированных компьютерных программ. В работе Е.В. Гуньковой использованы актуальные статистические методы обработки результатов с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа, многофакторного и регрессионного анализа.

Методы исследования соответствуют принятым нормативным документам. Используемые автором современные методы исследования и математической обработки позволили провести научный анализ полученных результатов, научно обосновать выводы и практические рекомендации на основе принципов доказательной медицины.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации обусловлена использованием

современных комплексных клинико-параклинических исследований, математических методов, позволяющих признать результаты исследования высоко достоверными, соответствующими требованиям ВАК РФ.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Научно-практическая значимость заключается в том, что определены особенности поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС с оценкой эндотелина-1, ADAMTS-13, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов. Научно обоснована роль изучаемых показателей для оптимизации диагностики и прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС. На основе проведенного исследования разработан алгоритм прогнозирования хронического поражения почек у детей, перенесших ГУС, с оценкой комплекса патогенетических показателей: эндотелина- 1, ADAMTS-13, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов.

Результаты комплексного обследования детей-реконвалесцентов ГУС использованы при подготовке информационно-методического письма «Прогнозирование исходов гемолитико-уремического синдрома у детей» (Оренбург, 2021). Создан региональный регистр пациентов, реконвалесцентов ГУС.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Е.В. Гуньковой внедрены и используются в лечебной работе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра: нефрологического отделения и нефрологического

кабинета ГАУЗ «ОДКБ»; нефрологических кабинетов ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга.

Ряд теоретических положений и практических рекомендаций используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 151 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной клинической характеристике пациентов и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 267 источников литературы, в том числе 131 работы отечественных и 136 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 22 рисунками (графики), 1 схемой, содержит 23 таблицы.

В первой главе «Обзор литературы. Современные клинко-патогенетические аспекты гемолитико - уремического синдрома у детей» Е.В. Гуньковой проведен анализ отечественной и зарубежной литературе по современным представлениям о гемолитико-уремическом синдроме у детей, дана эпидемиологическая, клинко-параклиническая характеристика заболевания. Особое внимание уделено современным данным о патогенетических механизмах формирования хронических заболеваний почек и обоснована патогенетическая роль дисфункции эндотелия как универсального механизма ренального повреждения, аргументирован выбор конкретных показателей дисфункции эндотелия. На основании проведенного анализа определены задачи, требующие дальнейшего изучения.

Вторая глава «Характеристика пациентов и методы исследования» содержит описание клинической характеристики пациентов. Дизайн исследования представлен 3 этапами. В исследование включены дети перенесшие ГУС в возрасте от 3 месяцев до 17 лет; в исследование не вошли

дети с атипичным ГУС. Сформированы группы наблюдения: 38 детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек и 36 детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом без признаков ХЗП.

Описаны клинико-параклинические, лабораторные, структурно-функциональные методы исследования, методики специальных исследований показателей эндотелиальной дисфункции в моче - цистатина С, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL); в сыворотке - эндотелина-1, цистатина С; антитромботического фактора - ADAMTS-13.

Изложены статистические и математические методы обработки полученных результатов, соответствующие принципам научно-доказательной медицины.

Третья глава «Собственные наблюдения и их обсуждение. Клинико-параклинические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей» посвящена результатам собственных исследований. За период 2000-2020гг в Оренбургской области зарегистрировано 86 случаев ГУС у детей по данным госпитализированных случаев. Установлена сезонность болезни (май и июнь), рост частоты ГУС в 2011 -2014 годы и снижение - в 2015 - 2020 годы. В структуре ГУС у детей Оренбургской области преобладает (96,5%) STEC-ГУС, чаще (68,6%) у детей грудного и раннего возраста. Для детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП в дебюте болезни характерно сочетанное поражение системы гемостаза с повышением Д-димера и увеличением АЧТВ; поражение почек и центральной нервной системы в сочетании с поражением органов пищеварения: кишечника с развитием гемоколита; печени и поджелудочной железы с нарушением их структуры и функции (повышение уровня АлАТ, гипергликемия).

У 46,5 % детей–реконвалесцентов ГУС выявлена хроническая патология почек преимущественно в виде тубуло-интерстициальной болезни, протекающая с изолированным мочевым синдромом. Хронические заболевания почек, ассоциированные с ГУС, характеризуются нарушением

структуры почек, снижением показателей внутривидовой гемодинамики, повышением артериального давления, уровня микроальбуминурии (МАУ), тубулярной дисфункцией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

В четвертой главе «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» изложены результаты специального этапа исследования. Сравнительный анализ экскреции с мочой липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, выявил достоверные различия этого показателя у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное увеличение уровня цистатина С мочи у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

При оценке показателя эндотелина-1 в крови пациентов, перенесших ГУС, выявлено, что его уровень достоверно выше у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС без признаков ХЗП ($p < 0,05$).

Уровень цистатина С сыворотки достоверно выше у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

При анализе уровня антитромботического фактора ADAMTS-13 у детей, перенесших ГУС, выявлено снижение уровня протеазы в крови по сравнению с контрольной группой детей ($p < 0,05$). При этом уровень ADAMTS-13 у детей-реконвалесцентов ГУС с ХЗП достоверно ниже по сравнению с детьми-реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом ($p < 0,05$).

Для выявления маркеров поражения почек и разработки алгоритма прогнозирования исходов ГУС у детей автором проведен корреляционный анализ комплекса клинико-параклинических показателей (внутрипочечной гемодинамики, артериальной гипертензии, СКФ, МАУ) с уровнем эндотелина-1, цистатина С мочи и крови, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов экскретируемого с мочой (uNGAL).

На основании проведенного анализа установлена высокая корреляционная взаимосвязь повышенного уровня эндотелина-1, цистатина С в крови и моче, uNGAL с нарастанием частоты артериальной гипертензии, снижением внутрипочечной гемодинамики (V_d, V_s), клубочковой фильтрации, увеличением уровня микроальбуминурии, что позволяет рассматривать этот комплекс клинико-патогенетических параметров как чувствительные критерии поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС.

В пятой главе «Прогнозирование и диагностика формирования хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов гемолитико-уремического синдрома» выделены основные прогностические факторы формирования хронических заболеваний почек у детей-реконвалесцентов ГУС. Научно обоснована информативность биомаркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, цистатина С в крови и моче, uNGAL) как факторов прогнозирования и диагностики исходов ГУС у детей.

На основании результатов проведенного многофакторного, регрессионного анализа разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

В заключение обобщены результаты проведенного научного исследования.

Замечаний по диссертационной работе Е.В. Гуньковой нет. Диссертационное исследование Гуньковой Е.В. на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» имеет высокую научную и практическую ценность. Результаты исследования

рекомендованы для внедрения в практическую работу врача педиатра и нефролога.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ (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) полностью соответствует материалам диссертации Е.В. Гуньковой.

В процессе оппонирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. В течение какого времени, Вы наблюдали детей с гемолитико-уремическим синдромом? Сроки определения изучаемых показателей?
2. Как Вы объясняете снижение концентрации ADAMTS 13 у детей с гемолитико-уремическим синдромом?

Заключение о соответствии диссертации критериям

«Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Гуньковой Еленой Викторовной на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является завершенной научно-квалификационной работой, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

В исследовании Гуньковой Е. В. решена важная современная научная задача педиатрии по оптимизации прогнозирования и диагностики исходов гемолитико-уремического синдрома у детей.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гуньковой Еленой Викторовной на тему: «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), предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(специальность 3.1.21. Педиатрия),
профессор

Тамара Петровна Макарова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.П. Макаровой заверяю:
Ученный секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49; тел. 8 (843) 236-06-52; e-mail: rector@kazangmu.ru

«10» февраля 2022 года

С уважением, *директор* *И.И. И.*
15.02.2022.