

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук,

профессор С.В.Шлык

№	11	Вс. №	4
Д/5708	14	02	22
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации			
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76			



2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гуньковой Елены Викторовны на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов», представленной на защиту в диссертационный совет 21.2.061.04 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

АКТУАЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность диссертационной работы 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, обусловлена необходимостью оптимизации прогнозирования и диагностики исходов гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей. Гемолитико-уремический синдром у детей актуальная проблема педиатрической нефрологии в связи с ростом частоты заболеваемости, тяжестью течения с мультиорганным поражением и риском формирования хронической болезни почек в исходе заболевания. ГУС является одной из причин прогрессирования почечной дисфункции у детей. По данным европейского регистра ESPN/ERA-

EDTA 3-4,6% случаев терминальной хронической почечной недостаточности являются исходом ГУС.

Доказано, что повреждение эндотелия является центральным патогенетическим механизмом ГУС. Продолжается исследование ранних биологических показателей почечного повреждения, среди которых активно изучаются маркеры эндотелиальной дисфункции. Определение биомаркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время становится актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек. В то же время, связь эндотелиальной дисфункции с поражением почек представляется закономерной, но остается мало изученной. Известно, что нарушение функции эндотелия предшествует развитию структурных изменений почек и клиническим проявлениям. Роль эндотелиальной дисфункции неоспорима при ГУС у детей, но остается не изученным значение биомаркеров структурно-функционального повреждения почек как критерия прогнозирования и диагностики исхода у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром.

Перспективным для выявления факторов формирования хронического поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС, является оценка патогенетического воздействия биомаркеров дисфункции эндотелия.

Цель настоящего исследования: определить клинико-патогенетические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей для оптимизации прогнозирования и диагностики его исходов.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ИХ ДОСТОВЕРНОСТЬ

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые в результате региональной оценки заболеваемости ГУС у детей получены новые данные о количестве детей, перенесших ГУС по данным госпитализированных случаев за двадцатилетний период и создан региональный регистр пациентов-реконвалесцентов ГУС.

У пациентов с различными исходами ГУС определены клинко-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

Степень достоверности и обоснованность научных выводов и положений основаны на достаточном объеме клинического материала, современных методов исследования и статистической обработке данных с использованием критериев доказательной медицины.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Поставленные автором задачи решены в ходе выполнения диссертационной работы. Полученные Е.В. Гуньковой выводы и

практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования, логично вытекающих из поставленных задач. Результаты исследования, изложенные в диссертации, имеют практическую значимость и внедрены в практическое здравоохранение. Выносимые на защиту положения обоснованы и отражены в научной новизне диссертационной работы.

Оценка научного исследования Е.В. Гуньковой показала, что в ходе выполнения диссертационной работы автором использованы современные методы научного исследования и инновационные технологии клинико-параклинического обследования пациентов с последующей современной математической и статистической обработкой полученных 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.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ, ВОЗМОЖНЫЕ КОНКРЕТНЫЕ ПУТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Выполненное Е.В. Гуньковой диссертационное исследование имеет большое прикладное значение для практического здравоохранения.

Научно-практическая значимость заключается в том, что установленные на основе оценки клинико-анамнестических, параклинических и функциональных показателей критерии позволят выделить группы детей высокого риска по формированию хронических заболеваний почек у детей –реконвалесцентов ГУС. Определены патогенетические особенности поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС с оценкой эндотелина- 1, ADAMTS-13, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов. Впервые доказана их клинико-патогенетическая информативность в качестве

дополнительных критериев прогнозирования поражения почек у детей-реконвалесцентов ГУС. Научно обоснована их информативность для оптимизации диагностики и прогнозирования ХЗП у детей, перенесших ГУС.

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). Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе регионального детского научно-диагностического нефрологического центра г. Оренбурга; в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты исследования, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Е.В. Гуньковой рекомендуется внедрять в лечебно-диагностическую практику врачей педиатров, нефрологов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-нефрологов.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Структура и содержание диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ. 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.

Введение отражает актуальность исследования и степень разработанности темы. Цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы основана на современной методологии и на методах диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиты, степень достоверности результатов исследования научно обоснованы.

В первой главе «Обзор литературы. Современные клинко-патогенетические аспекты гемолитико-уремического синдрома у детей» автор освещает данные современных исследований по теме диссертации, убедительно обоснована необходимость выполнения диссертационной работы.

Вторая глава «Характеристика пациентов и методы исследования» включает описание материалов и методов выполненного диссертационного исследования.

Исследование выполнено в 3 этапа. На первом этапе проведен ретроспективный анализ результатов комплексного клинко-параклинического обследования детей с ГУС в возрасте от 3 месяцев до 17 лет по данным 86 историй болезней.

Основную группу составили 38 детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в хронические заболевания почек (ХЗП) и 36 детей-реконвалесцентов ГУС с благоприятным исходом без признаков ХЗП. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей того же возраста. Выделены четкие критерии включения и критерии исключения пациентов из исследования.

На втором этапе проведено комплексное обследование детей-реконвалесцентов ГУС с оценкой клинко-параклинических показателей состояния почек, ЖКТ, системы гемостаза. Осуществлен комплекс клинко-анамнестических, лабораторных, инструментальных и функциональных исследований по комплексу параметров.

На третьем этапе исследования у детей-реконвалесцентов ГУС проводилось определение в динамике внутриспечной гемодинамики, уровня в моче- цистатина С, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL); в сыворотке - эндотелина-1, цистатина С; антиромботического фактора - ADAMTS-13. Оценена их взаимосвязь с клинко-параклиническими показателями поражения почек, разработан алгоритм прогнозирования ХЗП у детей, перенесших ГУС.

Третья глава «Собственные наблюдения и их обсуждение. Клинико-параклинические особенности гемолитико-уремического синдрома у детей» посвящена результатам полученных собственных данных.

Автором проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ГУС и установлено, что в Оренбургской области по данным госпитализированных случаев за период с 2000 года по 2020 годы зарегистрировано 86 детей с ГУС. Установлен рост заболеваемости ГУС у детей, сезонность. Дана возрастнo-половая характеристика детей с ГУС.

Проведена сравнительная оценка комплекса клинко-параклинических параметров состояния нефрологического, гастроэнтерологического статуса, системы гемостаза у детей в остром периоде ГУС. Определены клинко-параклинические особенности ГУС у детей с исходом в ХЗП: полиорганное поражение системы гемостаза (повышение Д-димера и увеличение активированного частичного тромбопластинового времени); почек с развитием синдрома анурии, требующей проведения заместительной почечной терапии; центральной нервной системы в сочетании с экстраренальными проявлениями острого периода и сочетанным поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем с поражением желудочно-кишечного тракта и вовлечением в патологический процесс кишечника с развитием гемоколита; печени и поджелудочной железы с нарушением структурных и функциональных показателей (гипергликемия, повышение фермента аланинаминотрансферазы).

Установлен комплекс клинико-параклинических показателей, повышающих вероятность неблагоприятного прогноза ГУС, определены критерии формирования групп риска по ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС и разработана диагностическая таблица с расчетом суммы баллов диагностических коэффициентов по каждому из признаков.

Определены исходы ГУС у детей: благоприятный исход установлен у 41,9% (n =36) пациентов; у 46,5% (n =38) детей-реконвалесцентов ГУС в первые 1-3 года после дебюта заболевания выявлена хроническая патология почек. В структуре хронических заболеваний почек у детей-реконвалесцентов ГУС преобладает 46,3% (n=18) ТИБП, ассоциированная с ГУС, протекающая с изолированным мочевым синдромом (гематурия, сочетание гематурии с микропротеинурией); в 19,5% (n=7) - изолированная протеинурия пренефротического типа; у 34,2% (n=13) детей верифицирована ХБП.

Четвертая глава «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» посвящена сравнительному анализу показателей функции эндотелия у пациентов с различными исходами ГУС. Установлено что, у детей-реконвалесцентов ГУС с исходом в ХЗП статистически значимо повышен уровень показателей: эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, мочевого липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (uNGAL); снижен фактор ADAMTS-13 по сравнению с реконвалесцентами ГУС с благоприятным исходом.

Автором представлены результаты корреляционного анализа. На основании проведенного анализа установлена высокая взаимосвязь повышенного уровня эндотелина-1, цистатина С в крови и моче, uNGAL с нарастанием частоты артериальной гипертензии, снижением внутривисцеральной гемодинамики (Vd,Vs), 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» представлены результаты факторного, регрессионного анализа с построением уравнений линейной регрессии методом Брандона. Выделены ведущие факторы, влияющие на развитие хронической патологии почек у детей-реконвалесцентов ГУС. На основании проведенного факторного анализа установлено, что у детей-реконвалесцентов ГУС с формированием ХЗП основными клинико-патогенетическими критериями риска развития ХЗП являются нарастание уровня эндотелина-1, цистатина С крови и мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в сочетании с клинико-параклиническими данными: синдромом гемоколита, гипертермии, рвоты, артериальной гипертензии, нарушением гемостаза (ДВС-синдром, нарастание уровня Д-димера) и изменением уровня С3 компонента.

Для определения информативности факторов прогнозирования ХЗП у детей-реконвалесцентов ГУС автором применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой относительного риска, чувствительности, специфичности.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм прогнозирования хронических заболеваний почек у детей, перенесших ГУС.

В заключение автором представлен сравнительный анализ собственных результатов исследований в сопоставлении с данными литературы. Автор правильно интерпретирует результаты, научно обосновывает выводы и рекомендации.

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.

Результаты работы широко обсуждены на региональном, всероссийском и международном уровнях.

ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ И ВЫВОДАМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат диссертации Гуньковой Еленой Викторовной на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей: прогнозирование и диагностика исходов» полностью соответствует требованиям к оформлению автореферата, отражает основные результаты, выводы и положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

Основные положения и выводы, изложенные в диссертации, соответствуют формуле научной специальности 3.1.21. Педиатрия, медицинские науки и пункту 6 области исследований: Внутренние болезни у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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, которая посвящена решению актуальной научной задачи педиатрии по оптимизации прогнозирования и диагностики исходов гемолитико-уремического синдрома у детей, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гуньковой Еленой Викторовной на тему: «Гемолитико-уремический синдром у детей:

