

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,  
ЗДН РФ Вялковой Альбины Александровны на диссертацию Решетовой  
Светланы Николаевны «Неинвазивные методы наблюдения за детьми с  
гломеруло- и тубулоинтерстициальными нефритами», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.21. Педиатрия**

### Актуальность темы исследования

Болезни органов мочевой системы у детей имеют значительную распространенность. Несмотря на гетерогенность этиологии и многоликий клинический спектр, многие хронические заболевания почек имеют риск прогрессирования и эволюции в хроническую болезнь почек [О.В. Борисова и соавт., 2012; Г.А. Маковецкая и соавт., 2015; М.С. Игнатова и соавт., 2017; А.А. Вялкова, 2019; Karamaria S., et al., 2023].

В структуре прогрессирующих форм заболеваний органов мочевой системы преобладают тубулоинтерстициальная болезнь почек и гломерулонефриты.

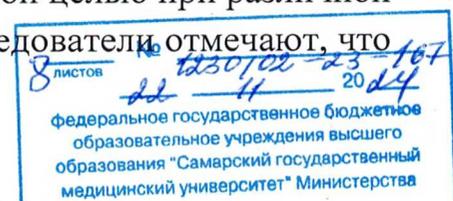
Выявлены многофакторные риски развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у этих детей; доказана связь с инфекцией, дисфункцией эндотелия, иммунными нарушениями, генетическими и иными рисками [О.В. Борисова, 2012, А.А. Вялкова, 2014; А.А. Вялкова, С.А. Чеснокова, 2021, Р.З. Ахметшин и соавт., 2020].

У детей с нефропатиями и ХБП развиваются разнообразные по форме метаболические изменения, которые требуют частого контроля биохимического анализа крови. Анализ сыворотки является инвазивной, а для детей и болезненной процедурой.

На протяжении последних лет для исследования крови и мочи успешно разрабатываются альтернативные анализаторы. Упрощение рабочего процесса и автоматизированный анализ элементов крови и мочи являются абсолютно необходимыми [Sahu A. et al., 2024].

Слюна, содержащая молекулярную информацию, отражает состояние здоровья человека и стала ценным инструментом для обнаружения биомаркеров заболеваний полости рта и общих заболеваний. Доказана взаимосвязь между метаболомами слюны и сыворотки, обнаружены умеренные и сильные корреляции между концентрациями определенных метаболитов в сыворотке и слюне (Елена Феррари, 2023 г.).

На современном этапе развития трансляционной медицины происходит активный поиск и внедрение неинвазивных биомаркеров, в частности в слюне, как с диагностической, так и с прогностической целью при различной патологии [И.М. Быков и А.И. Курзанов, 2021]. Исследователи отмечают, что



эта биологическая жидкость значительно меньше изучена по сравнению с такими, как моча и плазма [A. Gardner, 2020], хотя ее легко собрать, метод неинвазивный, экономичный [P.V. SaiKiran et al., 2022]. Значительные нарушения биохимии слюны, схожие с сывороточными, выявлены при ХБП, преимущественно терминальной стадии у взрослых пациентов [T.G. Lasisi et al., 2016; N.Yajamnam et al., 2016; D.O.Temilola et al., 2019]. В педиатрической практике подобные наблюдения единичные [Olbry 1987; R. Randy, 2017].

При оценке уровня мочевины в сыворотке крови и его корреляции с уровнем мочевины в слюне обосновано использование слюны в качестве альтернативного диагностического инструмента при почечной дисфункции.

Мочевина слюны использована в качестве альтернативы мочеvine сыворотки у пациентов с ХБП (А.Е. Нагаратинам, Т. Динешкумар, К.Раджкумар, А. Рамешкумар, Т.А. Шрути, К.Дж.Альзахрани, Министр иностранных дел Аль-Захрани, ИФ Халавани, С. Патил, 2023 г.)

Предполагается, что уровень мочевины в слюне может использоваться в качестве альтернативы сыворотке для оценки и мониторинга прогрессирования почечной недостаточности наряду с другими стандартными маркерами почечной функции.

Диссертационная работа Решетовой Светланы Николаевны соответствует современным направлениям научных исследований в педиатрии и её актуальность не вызывает сомнений, так как решает актуальную задачу по оценке диагностического потенциала неинвазивных методов исследования: метаболического профиля ротовой жидкости, клинического анализа мочи и микроскопии мочевого осадка при гломерулонефритах и тубулоинтерстициальном поражении почек у детей.

### **Научная новизна исследования**

Решетовой С.Н. впервые исследован метаболический профиль ротовой жидкости у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальным поражением почек в дебюте заболевания, при обострении хронического процесса, в неполной клинико- лабораторной ремиссии.

Впервые выявлены различия при исследовании метаболического профиля ротовой жидкости у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами по результатам одномоментного клинического исследования.

Впервые выявлены показатели метаболического профиля ротовой жидкости на начальных стадиях ХБП (1, 2 ст.), определяющие риск прогрессирования гломерулонефритов и тубулоинтерстициальной болезни.

По результатам исследования выявлены различия в показателях микроскопии мочевого осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами.

Установлена корреляционная взаимосвязь по показателю «креатинин» в ротовой жидкости и моче.

Автором сравнены уровни мочевины и креатинина в сыворотке и слюне у детей с нефропатиями и здоровых лиц. Определено, можно ли использовать уровни креатинина и мочевины в слюне для диагностики патологии почек у детей так же точно, как уровни креатинина и мочевины в сыворотке. Основываясь на положительной корреляции между уровнями креатинина в сыворотке и слюне, доказано, что анализ слюны может быть использован в качестве неинвазивной альтернативы анализу крови для диагностики заболеваний почек у детей.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов исследования**

Детям с заболеваниями почек на амбулаторном этапе необходимо включить для динамического контроля за мочевым синдромом и ренальной функцией новые неинвазивные методы лабораторной диагностики.

Для раннего выявления прогрессирования болезней почек в клинической практике необходимо применение современных неинвазивных метод-тестов для определения метаболического профиля ротовой жидкости в комплексе с анализатором «мочевые станции».

Разработанный алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальным поражением почек рекомендовано внедрить в амбулаторное звено практического здравоохранения на диспансерном этапе.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

В диссертации Решетовой С.Н. четко сформулирована цель исследования, которая соответствует заявленной тематике работы, посвященной оценке диагностического потенциала неинвазивных методов исследования: метаболического профиля ротовой жидкости, клинического анализа мочи с микроскопией мочевого осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальной болезнью почек.

В соответствии с этим поставлены задачи исследования, которые позволяют достигнуть поставленной цели.

Достоверность полученных результатов определяется большим объемом и корректным формированием выборки (в проспективное исследование было включено 157 детей: 106 детей с различной

нефрологической патологии из них: мальчиков 42 (39,6%), 64 девочки (60,4%) и 51 здоровый ребенок - контрольная группа) с использованием принципов и методов доказательной медицины, адекватностью статистических методов исследования.

Статистическая обработка проведена грамотно, включает параметрические и непараметрические методы исследования; для проверки соответствия количественных признаков нормальному распределению использовались критерий Шапиро–Уилка (при объеме совокупности не более 50) и критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилефорса (при объеме совокупности более 50). Для описания количественных признаков использовались среднее значение и стандартное отклонение (M(SD) в случае соответствия признака нормальному распределению, в противном случае использовались медиана, первый и третий квартили.

Автором сформулированы обоснованные выводы и предложены практические рекомендации, которые аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Обоснованные автором положения имеют важное значение для оценки диагностического потенциала неинвазивных методов исследования: метаболического профиля ротовой жидкости, клинического анализа мочи и микроскопии мочевого осадка у детей с гломеруло-и тубулоинтерстициальными нефритами.

Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях регионального, всероссийского и международного уровней.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Исследование, выполненное Решетовой С.Н., является оригинальным и характеризуется высокой степенью научной новизны.

Решетовой С.Н. получены новые знания о физиологии и патологии слюны ребенка: исследован биохимический профиль слюны у детей при заболеваниях почек - гломерулонефритах и тубулоинтерстициальных нефритах. Повышение уровня железа в ротовой жидкости в остром периоде дебюте болезни почек или при раннем дебюте ХБП (1,2 ст.) может косвенно указывать на возможность раннего нарушения антиоксидантной защиты уже в начале заболевания.

При исследовании показателей мочи выявлены отличия в микроскопии осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами.

При проведении общего (клинического) анализа мочи у пациентов с нефропатологией выявлено изменение следующих показателей: повышение

альбумина и альбумин-креатининового соотношения.

Результаты настоящего исследования позволяют предложить современные неинвазивные методы: определение метаболического профиля ротовой жидкости, исследование общего (клинического) анализа мочи и микроскопического осадка мочи на анализаторе «мочевые станции» для динамического контроля за мочевым синдромом и ренальной функцией, а также для раннего выявления прогрессирования болезней почек.

Автором доказано, что у пациентов с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами биохимический профиль слюны имеет различия. При сравнении с группой контроля у детей с гломерулонефритами отмечено статистически значимое повышение следующих показателей: глюкозы, кальция, магния, С-реактивного белка. При тубулоинтерстициальных нефритах повышено содержание глюкозы, кальция, железа, мочевины. У пациентов с ХБП 1,2 стадий статистически значимое повышение отмечено в отношении: мочевины, кальция, глюкозы, магния.

При сравнении биохимических параметров ротовой жидкости нефрологических пациентов с аналогичными в сыворотке крови корреляционная связь выявлена по показателю «мочевина», а в моче по показателю «креатинин».

У пациентов с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальными нефритами в клиническом анализе мочи, проведенном на анализаторе «мочевые станции», выявлено статистически значимое повышение альбумина и альбумин-креатининового соотношения. При сравнении микроскопии осадка мочи детей с гломерулонефритом и группой контроля отмечено статистически значимое повышение показателей: белка (г/л), эритроцитов (1/поле зр.; 1/мкл), цилиндров гиалиновых (1/поле зр.), цилиндров патологических (1/поле зр.; 1/мкл), дрожжевых клеток (1/поле зр.; 1/мкл), у пациентов с тубулоинтерстициальными нефритами - повышение креатинина мочи (мг/дл).

Решетовой С.Н. разработан «Алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальной болезнью почек на диспансерном этапе».

Выводы логично вытекают из результатов исследования в соответствии с поставленными задачами. Практические рекомендации обоснованы, подкреплены результатами проведенных автором исследований и могут использоваться в работе детских учреждений здравоохранения.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, п. 1 (Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-

психического и когнитивного развития, состояния внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста); п. 3 (Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности).

Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой «Механизмы коморбидности и сочетанной патологии органов и систем в детском возрасте». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119102390077-0.

Новизна результатов исследования, проведенного Решетовой С.Н., основных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Диссертационная работа Решетовой С.Н. с её основными положениями и выводами рекомендуется к использованию в учебном процессе в дополнительных профессиональных программах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей, в рамках аккредитации специалистов по специальности педиатрия, а также в программах специалитета, ординатуры и аспирантуры.

#### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 201 странице машинописного текста, иллюстрирована 60 таблицами, 19 рисунками. Приводятся 10 клинических примеров. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных исследований и наблюдений, представленных в 4 главах, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, включающего 199 наименований, из которых 33 отечественных авторов

В обзоре литературы автором представлены данные о современном состоянии изучаемой проблемы. Глава «Материалы и методы исследования» включает описание используемых методов, объема выборки и подробную характеристику методов статистической обработки.

Материал диссертационной работы анализируется последовательно в соответствии с поставленной целью и задачами, в 3 главе автор дает анализ современного тренда заболеваний мочеполовой системы у детей Самарской области за период 2019-2023 годы. В главе 4 представлены основные клинико-лабораторные проявления, особенности анамнеза, структура сопутствующих заболеваний, частота осложнений у обследованных детей.

В 5 главе изложены результаты применения неинвазивных методов обследования у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальной болезнью почек.

В 6 главе представлен алгоритм неинвазивного наблюдения за детьми с нефропатиями на диспансерном этапе.

Выводы сформулированы четко, логично и соответствуют поставленной цели и задачам. Рекомендации для практического здравоохранения являются четко сформулированными и логично вытекают из полученных результатов исследования.

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 3 статьи, входящих в международную базу Scopus, оформлено 2 патента.

Автореферат отражает содержание и основные положения диссертационной работы. По результатам проведенного анализа диссертационной работы и автореферата принципиальных замечаний к их содержанию и оформлению нет. Структура и оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТа.

В данном исследовании автором решена новая научная задача по оценке диагностического потенциала неинвазивных методов исследования: метаболического профиля ротовой жидкости, клинического анализа мочи и микроскопии мочевого осадка у детей с гломерулонефритами и тубулоинтерстициальной болезнью почек.

Вопросы для дискуссии:

1. Можно ли использовать уровни креатинина и мочевины в слюне для диагностики ХБП у детей с такой же точностью, как уровни креатинина и мочевины в сыворотке? Требуется ли при этом оценка СКФ и тубулярных функций?
2. Можно ли собирать слюну без привлечения медицинского персонала? Требуется ли динамический контроль?
3. Слюну можно использовать для неинвазивного мониторинга на более высоких стадиях почечной недостаточности или для скрининга ранних стадий заболеваний почек?

