

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зайковой Натальи Михайловны на диссертацию Кутырло Ирины Эдуардовны на тему: «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов», выполненной под руководством заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Надежды Дмитриевны Савенковой, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

В последние годы отмечается нарастание частоты врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) в детской популяции, приводящих к инвалидизации детского и взрослого населения. Высокая стоимость лечения данной группы на всех этапах ведения пациентов определяет социальную значимость данной работы.

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей – общая проблема педиатров, нефрологов, урологов, неонатологов. ВАПМП выявляют уже в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей, прогрессирующего в терминальную стадию хронической болезни почек в детском возрасте врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей [Длин В.В. и др., 2017; Вялкова А.А. и др., 2019; Gabriele M.M., 2019; Зайкова Н.М., 2020; Chevalier R.L. et al., 2023].

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является одной из наиболее распространенных врожденных уropатий у детей. Обратный ток мочи в мочеточник и затем в почку во время микции повышает давление в почечной лоханке и обуславливает повторяющееся повреждающее действие на уротелий. Это приводит к персистенции интерстициального воспаления и почечному фиброзу. По данным разных исследований у каждого 3 ребенка с рецидивирующей инфекцией МВС на фоне ПМР развивается рефлюксная нефропатия, которая достигает своей конечной стадии у 25–60% пациентов. В этиологической структуре ХБП у детей выявлено преобладание врожденных и наследственных заболеваний почек [Лысова Е.В., Савенкова Н.Д., 2017; Emma F. et al., 2022; Вялкова А.А. и др., 2021].



Мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей и подростков идентифицируют в 10 – 16% случаев [Kohl S. et al., 2021; Emma F. et al., 2022; Goodier P. et al., 2022; Haffner D. et al., 2023].

В педиатрической нефрологии по классификации NKF-K/DOQI (2002, 2003), ВАПМП у детей считают к ХБП С1 с повреждением почек и нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Однако многие авторы до сих пор не могут ответить на, казалось бы простой, вопрос: можно ли прогнозировать прогрессирование ХБП у детей с ВАПМП?

Диссертация Кутырло Ирины Эдуардовны призвана изучить особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечную функцию и выживаемость по методу E. Kaplan–P.Meier (1958) у педиатрических пациентов для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

В отечественной литературе не опубликованы результаты исследования структуры и частоты сочетания ВАПМП, сравнительных исследований почечной функции и выживаемости по методу E. L. Kaplan – P. Meier (1958) у детей с ВАПМП. Все это дает основание считать обоснованным и актуальным исследование Кутырло Ирины Эдуардовны, целью которого явилось установить особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечную функцию и выживаемость по методу E. Kaplan - P. Meier у педиатрических пациентов для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве анализируемого материала при использовании современных и информативных методов исследования, научном анализе клинико-параклинических данных и современной статистической обработке результатов исследования с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа, а также факторного и регрессионного анализа. В исследование включено 127 педиатрических пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, из них 113 с изолированными и 14 с ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

В диссертационном исследовании применены анамнестический, клинический, лабораторный, функциональный, генеалогический методы исследования; биоинформатический анализ секвенирования ДНК проведен в специализированных лабораториях; визуализирующие методы исследования включали УЗИ, экстреторную урографию, микционную цистоуретерографию, КТ, МРТ, статическую нефросцинтиграфию.

Задачи и дизайн исследования обеспечили достижение поставленной цели. Использованные современные методы исследования и статистического анализа адекватны поставленным задачам. Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам.

Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненного диссертационного исследования.

Результаты диссертационного исследования Кутырло Ирины Эдуардовны являются новыми. Впервые у пациентов с изолированными ВАПМП установлено преобладание аномалий почек, ПМР, уретерогидронефроза/ гидронефроза и частота их сочетания. Впервые у детей с ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами (CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs–Hoeijmakers, Dent 2, VACTERL ассоциация, Renal–Coloboma; Шерешевского–Тернера, Down/ Дауна, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа), установлено преобладание аномалий почек.

Впервые установлено прогрессирование ХБП от С1 (с сохранной СКФ) до С2–5 при изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами ВАПМП у детей в возрасте более 2 лет.

Впервые установлена вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости по методу E.Kaplan–P.Meier у детей в возрасте более 2 лет с изолированными ВАПМП.

Новыми являются результаты сравнительного исследования 5-летней, 10-летней и 15-летней вероятности почечной выживаемости у 45 пациентов в возрасте более 2 лет с ПМР (100%, 90,5%, 84,0%) и у 69 с аномалиями почек (100%, 100%, 98,6%) при изолированных ВАПМП по методу E.Kaplan–P.Meier, которые показывают достоверно сниженную 15-летнюю почечную выживаемость у детей с ПМР.

Впервые показана вероятность 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами.

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

Результаты диссертационной работы Кутырло Ирины Эдуардовны существенно значимы для педиатрической науки и практики.

Теоретическая значимость результатов диссертации заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа и генотипа, почечной функции и выживаемости у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП. Автором при сравнительном исследовании показаны у детей преобладание аномалий почек, ПМР, уретерогидронефроза/ гидронефроза, частота их сочетания в структуре изолированных ВАПМП и преобладание аномалий почек при ВАПМП, ассоциированных с орфанными синдромами. Диссертация систематизирует структуру ВАПМП и восполняют сведения о фенотипе, почечной функции и выживаемости у детей с изолированными ВАПМП и ассоциированными с орфанными синдромами. Результаты исследования почечной функции и 5-летней, 10-летней и 15-летней вероятности выживаемости информируют педиатров и нефрологов о возможности прогнозирования прогрессирования ХБП у детей с изолированными ВАПМП по методу E.Kaplan–P.Meier.

Практическую ценность диссертационной работы отражает ее высокий научный уровень, внедрение результатов в учебный процесс по факультетской педиатрии для студентов и непрерывного медицинского образования для врачей-педиатров, обучающихся на профессиональной переподготовке, курсе усовершенствования, в клинической ординатуре по нефрологии, в практику педиатрического нефрологического отделения клиники СПбГПМУ.

Результаты и научно-обоснованные практические рекомендации диссертационного исследования следует широко внедрить в педиатрическую нефрологическую практику государственных учреждений здравоохранения и федеральные государственные образовательные учреждения высшего образования.

Результаты диссертационного исследования имеют существенное научное и практическое значение для педиатрии и нефрологии.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, трех глав с описанием результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа

иллюстрирована 21 таблицей и 32 рисунками. Список литературы состоит из 186 источников, из которых 65 отечественных и 121 зарубежных.

Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора.

В первой главе «Обзор литературы» освежает данные фундаментальных исследований в педиатрической нефрологии по проблеме ВАПМП и прогрессирования в ХБП. Структура обзора построена логично: вначале отражены клинические особенности врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей и подростков. Затем приведены данные о результатах молекулярно-генетических исследований у пациентов с сочетанием врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей с врожденными пороками развития других органов и систем и хромосомными аномалиями, приведены данные о семейных наследственных случаях врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей. В последней части обзора показаны особенности оценки почечной функции и прогрессирования хронической болезни почек у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дано подробное описание пациентов, четко изложено распределение больных. Подробно описаны используемые методы диагностики. Математико-статистическая обработка и анализ результатов диссертационного исследования включает параметрические и непараметрические методы, исследование почечной выживаемости предусматривало построение таблиц дожития и моментного не интервального метода E. L. Kaplan – P. Meier (1958).

В третьей – пятой главах представлены результаты собственных исследований: у 113 педиатрических пациента с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей без ассоциации с редкими наследственными синдромами проанализирован средний возраст выявления и обследования детей с каждой патологией, разделение по половому признаку, сочетание с другими врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, хроническим микробно-воспалительным процессом, проведение оперативных вмешательств в анамнезе, наличиеотягощенной наследственности у родственников 1-2 линии, течение беременности у матерей, наличие протеинурии, артериальной гипертензии и патологии со стороны других органов и систем. Приведены результаты обследования 14 детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей с установленными орфанными синдромами и хромосомными болезнями (CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs – Hoeijmakers, Dent 2, VACTERL ассоциация, Renal-Coloboma, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа, Шерешевского – Тернера (Моносомия 45X), Down/ Дауна (Трисомия по 21 хромосоме), описаны фенотипы всех синдромов и варианты мутации

генов у 11 из 14 детей. Подробно описаны результаты исследования почечной функции и выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier у детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами работ, опубликованных по теме диссертации, это указывает не только на эрудированность Кутырло Ирины Эдуардовны, но и на умение делать правильные выводы и ставить вопросы на будущее.

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и входящих в базу данных Scopus.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии возникли вопросы к диссертанту:

1. Какова выявленная Вами динамика прогрессирования ХБП у детей с ПМР в структуре изолированных ВАПМП по методу E. L. Kaplan – P. Meier?
2. Какой минимальный диагностически значимый объем клинико-лабораторных критериев Вы можете предложить для прогнозирования ХБП у детей с ВАПМП?
3. Что Вы понимаете под термином почечная выживаемость?
4. Как Вы объясните сохранную функцию почек у детей с ВАПМП, ассоциированными с орфанными синдромами?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, достаточно полно отражает содержание диссертации, содержит научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором печатных работ по теме диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Кутырло Ирины Эдуардовны на тему: «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов», выполненная под руководством заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Надежды Дмитриевны Савенковой, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Кутырло Ирины Эдуардовны соответствует требованиям, установленным пунктом 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач нефролог обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» (14.01.08 - Педиатрия)

Зайкова Н.М.

профессора Зайковой Н.М. заверяю,

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

д.б.н., профессор РАН

Ребриков Д.В.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1,
телефон: +7 (495) 434-14-22, e-mail: rsmu@rsmu.ru