

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Настаушевой Татьяны Леонидовны по диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия

### Актуальность выполненного исследования

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в отношении диагностики врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (ВАПМП). Также активно развиваются молекулярно-генетические исследования, в том числе и в отношении генетических синдромов с поражением почек. Именно ВАПМП и наследственные заболевания почек являются основными в структуре хронической болезни почек (ХБП). Фенотип и степень прогрессирования ХБП при ВАПМП зависят от многих факторов. В первую очередь это связано с характером и тяжестью аномалий, их сочетанием. В тоже время врожденные аномалии почек и мочевых путей могут сопровождать многие генетические синдромы. Прогрессирование ХБП с развитием хронической почечной недостаточности у данной категории больных возможно уже в детском и подростковом возрасте. До настоящего времени в литературе не представлено четкой фенотипической характеристики наиболее частых изолированных ВАПМП и в сочетании с генетическими синдромами. Не установлена частота сочетанных ВАПМП и их структура. Также отсутствует комплексная оценка прогрессирования ХБП от 1-й до 5-й стадии и прогностическая 5, 10 и 15 летняя выживаемость больных.

На основании вышеизложенного работа Кутырло Ирины Эдуардовны, посвященная изучению фенотипа, функции почек, определению прогноза при изолированных и ассоциированных с генетическими синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей, является актуальной и своевременной.

### Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. На основании результатов проведенного исследования получены данные о частоте, структуре изолированных и сочетанных ВАПМП у детей. Представлены



подробные фенотипические характеристики каждой отдельно взятой аномалии почек и мочевых путей и при их сочетаниях. Автором впервые выявлены особенности ВАПМП при генетических, в том числе орфанных синдромах. На основании оценки функции почек установлены стадии ХБП у детей с изолированными, сочетанными ВАПМП и при отдельных генетических синдромах: CHARGE, Fraser тип 1, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs–Hoeijmakers, Dent 2, VACTERL ассоциация, Renal–Coloboma; Шерешевского–Тернера, Down/ Дауна, Renal hypodysplasia/ aplasia 3 типа.

Автором впервые исследована 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, которая составила 94,4%, 89,5%, 66,5% соответственно. Автором впервые исследована вероятность 5-летней, 10-летней сохранности функции почек (ХБП С1 с нормальной СКФ), которая составила 58,5% и 32,0% соответственно, у детей в возрасте более 2 лет с ВАПМП при сочетании с наследственными синдромами.

Представленные таблицы и рисунки подтверждают заявленные автором гипотезы, выводы и прогнозы.

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

Диссертантом адекватно сформулирована цель исследования, способствующая оптимизации диагностики и определению прогноза почечной выживаемости при изолированных ВАПМП и их сочетании, а также при генетических синдромах с ВАПМП. Для решения поставленных цели и задач использованы современные методы обследования и статистической обработки полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве анализируемого материала, необходимого для получения статистически значимых результатов и обоснованных выводов. Автором проспективно обследовано 127 детей с ВАПМП, среди них 14 с генетическими синдромами.

Установленные Кутырло И. Э. закономерности сопоставимы с результатами исследований различных авторов и свидетельствуют о высокой научной и практической значимости работы для педиатрии и нефрологии. Разработанные автором практические рекомендации по диагностике, наблюдению и прогнозированию почечной выживаемости при ВАПМП в педиатрической популяции являются доказательными и обоснованными.

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

Научно-исследовательская работа Кутырло И. Э. имеет высокую значимость для науки и практического здравоохранения. Полученные ею результаты позволяют объективно оценить частоту различных ВАПМП у детей, как изолированных, так и сочетанных. Выявленные фенотипические



особенности у детей с ВАПМП несомненно оптимизируют диагностику, а данные по прогрессированию ХБП и определению почечной выживаемости позволят замедлить развитие почечной недостаточности.

Углубленное изучение структуры, особенностей фенотипа и генотипа, почечной функции и прогнозируемой почечной выживаемости у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами ВАПМП расширяет теоретические знания о патогенезе, степени прогрессирования данной патологии. При сравнительном исследовании в структуре ВАПМП показано преобладание аномалий почек, пузырно-мочеточникового рефлюкса, реже других аномалий. Результаты работы широко обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный.

Данные диссертации используются в практической работе, а также в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

Результаты диссертационной работы могут использоваться в амбулаторно-поликлиническом и стационарном звене педиатрами, неонатологами, нефрологами, а также при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, врачей в медицинских ВУЗах.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 65 отечественных и 186 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 32 рисунками.

Во введении отражена актуальность проблемы, формулируется цель и задачи исследования, обосновывается новизна и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены данные о ВАПМП и генетических синдромах с поражением почек. Суммированы данные об исследовании функции почек. Описана классификация ХБП, определение ее стадий. Выделены имеющиеся пробелы в знании по данным разделам. Обзор литературы является содержательным и отражает современное состояние проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлен дизайн исследования: условия проведения исследования, критерии включения и исключения детей, принимавших участие в исследовании на всех этапах, лабораторные и визуализирующие методы диагностики, критерии постановки диагноза, а также статистические методы, используемые автором.



В третьей – пятой главах собственных исследований представлены результаты подробного анализа анамнестических данных, клинического, лабораторного, инструментального исследования, а также молекулярно-генетического обследования 127 детей с ВАГМП (изолированными, сочетанными и при генетических синдромах). Описаны фенотипы всех вышеуказанных вариантов ВАГМП. Проанализированы результаты исследования почечной функции и прогностическая выживаемость по методу E. Kaplan – P. Meier.

В обсуждении содержится итог и анализ полученных результатов, с акцентами на наиболее важные стороны полученного фактического материала.

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.

В опубликованных работах полностью изложены полученные научные результаты, положения и выводы диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать диссертанту вопрос:

1. Почему из многих формул по оценке скорости клубочковой фильтрации Вы выбрали формулу G.J. Schwartz 1976 года?

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные положения, результаты и выводы, даёт полное представление о работе.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, 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 доктора медицинских наук, профессора Савенковой Надежды Дмитриевны, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

