

федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Оренбургский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России  
ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460014  
тел.: (3532) 50-06-06, факс: (3532) 50-  
06-20  
E-mail: [office@orgma.ru](mailto:office@orgma.ru)

03.04.2024 № 63-1401-1272  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
Ректор ФГБОУ ВО ОрГМУ  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
И. В. Мирошниченко  
\_\_\_\_\_ 2024 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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», 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 выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, частым выявлением врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (ВПР ОМС) в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей, особенностью течения и прогрессирования хронической болезни почек уже в детском возрасте [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].



Впервые A.J. Barakat и J.G. Drougas (1991) систематизировали сочетанные врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей/ congenital anomalies of the kidney and urinary tract, выделив аномалии почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Односторонние или двусторонние врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей характеризуются фенотипической и генетической гетерогенностью с различной выраженностью сочетанных проявлений и степенью тяжести [Rosenblum N. D. et al., 2023].

В этиологической структуре хронической болезни почек у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек [Лысова Е.В., Савенкова Н.Д., 2017; Emma F. et al., 2022; Вялкова А.А. и др., 2021].

Молекулярно-генетические исследования XXI века идентифицировали мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей при орфанных наследственных болезнях [Sanna-Cherchi S. et al., 2018; Tomasi L.De et al., 2017; Adam M.P. et al., 2020; Goodier P. et al., 2022; Ganesan N. et al., 2023]. Мутации генов, ответственных за развитие изолированных и синдромальных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей и подростков, выявлены в 10 – 16% случаев [Kohl S. et al., 2021; Emma F. et al., 2022; Goodier P. et al., 2022; Haffner D. et al., 2023].

По классификации NKF-K/DOQI (2002, 2003), врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей у детей в возрасте более 2 лет считают хронической болезнью почек C1 с повреждением почек и нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации, при сниженной СКФ - стратифицируют тяжесть хронической болезни почек C2-5 [NKF-K/DOQI 2002; Hogg R.J. et al., 2003].

Тема диссертации Кутырло Ирины Эдуардовны «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов» является актуальной.



Диссертация Кутырло Ирины Эдуардовны направлена на оценку особенностей фенотипа, почечной функции и выживаемости детей с сочетанными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных синдромах, обусловленных мутациями генов.

В отечественной педиатрической нефрологии не представлены работы по результатам исследования особенностей фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у педиатрических пациентов.

В диссертационной работе Кутырло Ирины Эдуардовны определены особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости по методу E. Kaplan - P. Meier (1958) у педиатрических пациентов для прогнозирования развития хронической болезни почек.

Диссертационное исследование одобрено на заседании Этического комитета (протокол № 31/17 от 18.10.2023) в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа И.Э. Кутырло представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором четко сформулирована цель и задачи. Выполненные объем клинических и лабораторных исследований, оценка функции почек, расчет показателей вероятности почечной выживаемости по методу E. Kaplan - P. Meier (1958) достаточны для решения поставленных диссертантом задач.

Используемый автором методологический подход, адекватно и грамотно подобранные современные информативные методы исследования позволили обосновать научную новизну, теоретическую и практическую значимость изучаемой задачи. Современные

статистические методы и глубокий научный анализ доказали обоснованность и достоверность выводов и основных научных положений диссертации.

Достоверность результатов вероятности почечной выживаемости у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей обоснована использованием неинтервального метода E. Kaplan - P. Meier.

Научные положения и сформулированные выводы доказаны и обоснованы результатами исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рассматриваемой диссертации соответствует требованиям ВАК РФ.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором получены новые данные о структуре, частоте сочетания клинического фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами, особенностях сочетанных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у педиатрических пациентов.

Получены новые данные об особенностях структуры, частоты сочетания клинического фенотипа изолированных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей.

Впервые в структуре изолированных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей установлено преобладание аномалий почек (76,9%), пузырно-мочеточникового рефлюкса (53,1%), уретерогидронефроза/ гидронефроза (41,6%) и частота их сочетания.

Впервые получены новые данные, показывающие в структуре врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей аномалии почек у всех детей с орфанными синдромами (CHARGE, VACTERL, Fraser 1 типа, Pierson, Lowe, FOXP1, Schuurs – Hoeijmakers, Renal-Coloboma, Down, Шерешевского-Тернера, Dent 2, Renalhypodysplasia/ aplasia 3 типа).

Новыми являются данные, демонстрирующие развитие хронической болезни почек от стадии C1 (с сохранной скоростью клубочковой фильтрации) до стадии C2 - 5 у детей в возрасте старше 2 лет с



изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Полученные в диссертационном исследовании результаты по прогнозированию прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, являются новыми.

Впервые в педиатрической нефрологии установлена вероятность 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у детей в возрасте старше 2 лет с изолированными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Впервые установлены рассчитанные показатели вероятности 5-летней и 10-летней сохранности функции почек (хроническая болезнь почек С1 с нормальным уровнем СКФ) у детей в возрасте старше 2 лет с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей при орфанных синдромах.

### **Научно-практическая значимость работы**

Значимость работы для науки и практики заключается в том, что автором впервые на основании результатов диссертационного исследования установлены особенности структуры, почечного фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у педиатрических пациентов.

Значимыми для науки и практики являются новые данные, демонстрирующие показатели вероятности 5-летней, 10-летней и 15-летней почечной выживаемости по методу E. Kaplan – P. Meier (1958) у детей с изолированными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа, генотипа, почечной функции, выживаемости у детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Результаты диссертационной работы восполняют научные представления педиатров о фенотипе, почечной функции и 5-летней, 10-

летней и 15-летней вероятности выживаемости у детей с сочетанными врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей.

Научно-практическую ценность диссертации И.Э. Кутырло отражают внедрения 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 кафедры факультетской педиатрии, в практику педиатрического нефрологического отделения клиники СПбГПМУ, публикации и выступления с докладами на российских и международных конгрессах.

На основе анализа результатов исследования И.Э. Кутырло обоснованы и даны практические рекомендации по проведению педиатрическим пациентам с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей молекулярно-генетического исследования по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» от 29.12.2022 №2497.

Автором рекомендовано с целью оптимизации диагностики, определения стратегии консервативного и хирургического лечения детям с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, выявленными по ультразвуковому скринингу в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей, госпитализация в перинатальный центр или специализированные нефрологический и урологический стационары.

Автором рекомендован междисциплинарный подход на амбулаторном этапе к ведению детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей педиатром–нефрологом, детским урологом, офтальмологом, сурдологом, неврологом, кардиологом. С учетом высокого риска прогрессирования



хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей показан динамический контроль функции почек.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов клинического исследования подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей. В работе использованы известные и современные лабораторные, функциональные, молекулярно-генетические методы, исследование вероятности почечной выживаемости по методу Е. Kaplan – Р. Meier (1958). Применены современные методы статистической обработки результатов исследования.

Сделанные выводы и практические рекомендации достоверны, логично вытекают из полученных результатов диссертационного исследования.

Основные положения завершеного научно-квалификационного диссертационного исследования И.Э. Кутырло доложены на Всероссийских и международных конгрессах, конференциях.

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

Содержание автореферата, изложенного на 21 странице, полностью отражает результаты исследования и основные положения диссертации. Выводы, практические рекомендации, научные положения вытекают из результатов, полученных в диссертационном исследовании.

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

Результаты диссертационного исследования Ирины Эдуардовны Кутырло «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов» рекомендованы для широкого практического использования педиатрами-нефрологами с целью ранней диагностики сочетанных

врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей и прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, рекомендовано использовать в учебном процессе для студентов, клинических ординаторов на профильных кафедрах педиатрии, а также в системе послевузовской подготовки врачей.

Результаты диссертационного исследования Ирины Эдуардовны Кутырло «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов» рекомендовано внедрить в работу педиатрических, нефрологических и урологических стационаров ГУЗ.

Автором обосновано и предложено проводить педиатрическим пациентам с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей молекулярно-генетическое исследование по виду высокотехнологичной медицинской помощи – нефрология в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» от 29.12.2022 №2497.

С целью оптимизации диагностики, определения стратегии консервативного и хирургического лечения детям с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, выявленными по ультразвуковому скринингу в перинатальном периоде, у новорожденных и грудных детей, рекомендована госпитализация в перинатальный центр или специализированные нефрологический и урологический стационары.

В практических рекомендациях автором обоснован междисциплинарный подход к ведению детей с изолированными и ассоциированными с орфанными синдромами врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей педиатром-нефрологом, урологом, офтальмологом, сурдологом, неврологом, кардиологом на амбулаторном



этапе. С учетом высокого риска прогрессирования хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей показан динамический контроль функции почек.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и входящих в базу данных Scopus. Основные положения диссертации И.Э. Кутырло доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах.

### **Вопросы**

В процессе рецензирования возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер:

1. Какие различия структуры изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей у детей Вы выявили?
2. Какие критерии Вы применяли для оценки прогнозирования и прогрессирования хронической болезни почек у педиатрических пациентов с изолированными ВПР ОМС и с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей?

### **Заключение**

Диссертационная работа Кутырло Ирины Эдуардовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов» по специальности 3.1.21. – Педиатрия, выполненная под руководством заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Савенковой Надежды Дмитриевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – прогнозирование прогрессирования хронической болезни почек у педиатрических пациентов с сочетанными

**Отзыв на завершённую научно-квалификационную работу, представленную** Кутырло Ириной Эдуардовной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Особенности фенотипа изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, почечной функции и выживаемости у педиатрических пациентов», обсуждён на заседании кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 17 от «02» апреля 2024 г).

А. А. Вялкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 460014, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская, здание №6. Телефон: (3532) 50-06-06 (доб.601); факс: 50-06-20; E-mail: [office@orgma.ru](mailto:office@orgma.ru); Web-сайт: <https://www.orgma.ru>

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России  
**ПОДПИСИ ЗАВЕРЯЮ:**  
Заместитель начальника  
отдела кадров

Д.Г. Шишканов