

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Нистаровой Анастасии Витальевны
"Водно-солевой обмен и функциональное состояние почек при
муковисцидозе у детей", представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – педиатрия и 1.5.5 –
физиология человека и животных

Актуальность темы диссертационной работы

Хотя муковисцидоз или кистозный фиброз относится к редко встречающимся заболеваниям (в России ежегодно рождаются немногим более 300 детей с этой патологией), тема данной диссертационной работы, несомненно, актуальна, поскольку это заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи характеризуется системным поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем, обычно с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Актуальность проблемы муковисцидоза заключается также в том, что болезнь требует ранней диагностики, активного диспансерного наблюдения и постоянного лечения дорогостоящими препаратами. Несмотря на определенные успехи комплексного лечения муковисцидоза, это заболевание продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной педиатрии. В частности, требуют дальнейшего изучения процессы транспорта ионов и воды в почках, резервные возможности систем водно-солевого обмена и уточнение их роли в патогенезе муковисцидоза.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы

Автором впервые использованы новые подходы для оценки функционального состояния почек (скорости клубочковой фильтрации и осморегулирующей функции) при муковисцидозе у детей, доказаны эффективность гломерулярной фильтрации и способности почек к концентрированию и разведению мочи. Использование методов клиренса осмотически свободной воды и клиренса свободной от натрия воды впервые



позволило показать высокую чувствительность почек у пациентов с муковисцидозом к осмоляльности сыворотки крови для стабилизации объема клеток. Новыми являются полученные автором данные о соотношении Na^+/K^+ в сыворотке крови при муковисцидозе и некоторых формах патологии легких, установлена корреляция между этим показателем и тяжестью состояния пациентов.

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в раскрытии патогенетических механизмов, лежащих в основе нарушения функции почек при муковисцидозе у детей. Полученные автором результаты уточняют существующие представления об особенностях осморегулирующей функции почек у пациентов с муковисцидозом. Разработанные автором и внедренные в практику новые варианты проб с водной нагрузкой и водной депривацией позволяют адекватно оценить осморегулирующую функцию почки у пациентов с муковисцидозом, а также диагностировать синдром неадекватной секреции вазопрессина у пациентов с муковисцидозом и внебольничной пневмонией.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту и выводы соответствуют и логично вытекают из данных, представленных в работе. Материал диссертации базируется на основе данных, полученных при обследовании 50 детей с муковисцидозом. С учетом того факта, что муковисцидоз относится к орфанным заболеваниям, это достаточно большая группа обследованных. Поскольку преимущественное большинство пациентов с муковисцидозом имели поражения респираторного тракта (хронический бронхит, двусторонние бронхоэктазы), автор логично сформировала группу сравнения, в которую вошли 50 пациентов с внебольничной пневмонией. Кроме этого, была также сформирована группа контроля, в которую вошли 25 здоровых детей близкого возраста.

В процессе исследования применялись различные лабораторные и инструментальные исследования, в т. ч. специализированные: потовая проба, генетическое исследование, диагностическая проба на осмотическое концентрирование мочи, диагностическая проба с водной нагрузкой. Последние две пробы проводились в авторской модификации с учетом возраста, сниженного веса и состояния пациентов.

Все вышеизложенное позволило Нистаровой А. В. получить достаточное количество данных, которые следует считать доказательными. На защиту соискатель вынесла 5 положений, которые суммируют основные итоги работы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Полученные автором данные проанализированы с использованием соответствующих медико-биологическим исследованиям критериев статистического анализа. Интерпретация и обсуждение результатов выполнены на основании изучения достаточного количества научных публикаций.

Таким образом, анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выносимых на защиту. Выводы соответствуют цели и задачам, аргументированы и сделаны на основании фактических результатов проведенных исследований.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа А.В. Нистаровой построена по общепринятому плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, описание собственных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 44 отечественных и 158 иностранных источников. Работа изложена на 103 страницах, результаты иллюстрированы 10 таблицами и 24 рисунками.

Основные положения диссертации полностью отражены в 14 публикациях, в т.ч., в 5 - в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы были в достаточной степени представлены автором на конференциях и съездах различного уровня. Диссертационная работа в целом хорошо оформлена и отредактирована.

В разделе "Введение" обоснованы актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, научная и практическая значимость полученных результатов, приведены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор анализирует весь спектр данных, имеющихся по данной проблеме. Автор последовательно излагает материал, подробно описывает историю становления и признания диагноза "муковисцидоз". Подробно описан CFTR, функционирующий как цАМФ – зависимый хлорный канал, нарушение функции которого и лежит в основе развития симптоматики муковисцидоза, представлены данные о разновидностях мутаций гена CFTR. Подробно описаны эпителиальные клетки дыхательных путей и патологические изменения, сопровождающие муковисцидоз.

В главе, посвященной описанию объекта исследования, материалов и методов, представлено исчерпывающее описание групп пациентов и методов лабораторного и инструментального исследования.

Раздел, посвященный описанию собственных результатов, разбит на 6 подглав. А.В. Нистарова последовательно описывает параметры состояния водно-солевого обмена и функции почек при муковисцидозе у детей, водно-солевой обмен и функции почек у детей контрольной и группы сравнения, осморегулирующую функцию почки у пациентов с муковисцидозом и пациентов из групп сравнения и контроля, особенности ионного состава и осмоляльности сыворотки крови у детей обследуемых групп и методы

терапевтической коррекции нарушения водно-солевого обмена у детей при муковисцидозе.

В разделе "Обсуждение результатов" на 9 страницах автор сопоставляет результаты собственных исследований с данными других авторов, приводит интерпретацию представленных результатов исследования. Выводы соответствуют цели исследования и поставленным задачам, полностью отражают результаты работы

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Нистаровой Анастасии Витальевны написана хорошим научным языком и не вызывает существенных замечаний по форме и содержанию.

В качестве недостатков работы следует назвать:

- неточности в обозначении концентраций веществ: так, на рис. 7 и 8 концентрация креатинина представлена в ммоль/л, а в подписи к рисункам написано – мкмоль/л;
- на рис. 8 имеются данные об одном пациенте с площадью поверхности тела более 2 кв. м. Полагаю, что это ошибка, трудно представить себе такого ребенка с «низкой» степенью упитанности (с. 37);
- название рис. 10 не самое удачное;
- неудачные выражения:
 - При контрольном исследовании общего анализа мочи с. 58
 - Имеются данные о некоторых нарушениях транспорта почечных веществ, связанные с реабсорбцией натрия с.59
 - При обследовании взрослых была разработана новая форма функциональной пробы [18], на основе аналогичного подхода у взрослых, с 60
 - "Не возможно" на с. 65 следовало написать слитно;
- список литературных источников не полностью соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011 "ДИССЕРТАЦИЯ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ.

Структура и правила оформления". В п. 5.6.4 указано: "при алфавитном способе группировки все библиографические записи располагают по алфавиту фамилий авторов или первых слов заглавий документов" а в списке литературы диссертационной работы А.В. Нистаровой описание основной части источников начинается с фамилий авторов, при этом описание значительной части источников (около 30% всех источников) без каких-либо обоснований начинается с названия: источники № 29, 31, 40, 45-48, 51-54, 57-59, 64,67, 70-75, 78-81 и ряд других.

После перечисления ошибок и неточностей считаю необходимым отметить, что указанные недостатки не снижают общей положительной оценки диссертационной работы А.В. Нистаровой

Заключение

Диссертационная работа Нистаровой Анастасии Витальевны на тему "Водно-солевой обмен и функциональное состояние почек при муковисцидозе у детей", представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – педиатрия и 1.5.5 – физиология человека и животных, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке состояния и количественных параметров осморегулирующей функции почек у пациентов с муковисцидозом и разработаны адекватные для детей тесты с применением водной нагрузки и кратковременной депривации.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа А.В. Нистаровой полностью соответствует требованиям пп. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями, указанными в Постановлении правительства № 426 от 20.03.2021), а ее автор,

Нистарова Анастасия Витальевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – педиатрия и 1.5.5 – физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Лобов Геннадий Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией физиологии
сердечно-сосудистой и лимфатической систем
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки "Институт физиологии им.
И.П. Павлова Российской Академии Наук"

Тел. +79217430608, e-mail: gilobov@yandex.ru

Почтовый адрес:

199034, г. С-Петербург, наб. Макарова, 6

17.01.2023

