

В диссертационный совет ФБГОУ ВО Минздрава России

Санкт-Петербургский государственный

педиатрический медицинский университет

ОТЗЫВ

официального оппонента Петросян Эдиты Константиновны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ПФ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

"Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о диссертационной работе

Нистаровой Анастасии Витальевны на тему: «Водно-солевой обмен и функциональное состояние почек при муковисцидозе у детей», представленной 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

Подробное исследование функции почек при муковисцидозе представляет интерес, поскольку в основе патогенеза заболевания лежат мутации гена, кодирующего белок CFTR (трансмембранный регулятор проводимости). Данный белок CFTR локализуется в апикальной мембране клеток эпителия, где функционирует как хлорный канал и обеспечивает транспорт ионов через плазматическую мембрану экзокринной клетки.

Имеются данные об изменении скорости клубочковой фильтрации, способности почек к осмотическому концентрированию и разведению мочи при муковисцидозе у детей. Механизм этих симптомов не установлен, требуется поиск методов выявления функциональных изменений в организме, обуславливающих эти симптомы. Необходимо было использование новых подходов для расчета скорости клубочковой фильтрации, разработка адекватных функциональных нагрузочных проб для оценки способности почек к осмотическому концентрированию и разведению мочи при муковисцидозе для оценки физиологических механизмов данных симптомов. Считаю тему диссертационного исследования актуальной и представляющей интерес с научной и с практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,

сформулированных в диссертационной работе



Название работы соответствует целям и задачам диссертационного исследования. Представленный анализ работы свидетельствует об использовании автором различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные задачи и достичь поставленной цели. Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве обследованных детей (136 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет). Современные статистические приемы позволили с высокой степенью достоверности обобщивать полученную информацию. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Основные научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, обоснованы и достоверно подтверждены.

Научная новизна диссертационного исследования

Автором впервые использованы новые подходы для расчета скорости клубочковой фильтрации и оценки осморегулирующей функции почки при муковисцидозе у детей, установлена сохранность процесса гломерулярной фильтрации и способности почек к осмотическому концентрированию и разведению мочи.

Использование автором методов клиренса осмотически свободной воды и клиренса свободной от натрия воды впервые показало высокую чувствительность почек к осмоляльности сыворотки крови для стабилизации объема клеток при муковисцидозе у детей.

Автором впервые разработаны и представлены критерии модифицированной функциональной пробы для изучения осморегулирующей функции почек у детей с применением 1% водной нагрузки и непродолжительной водной депривации для использования их в педиатрической практике.

Впервые автором выявлен синдром неадекватной секреции вазопрессина при тяжелом течении пневмонии с использованием модифицированной пробы на водную нагрузку и последующим определением концентрации вазопрессина в пробах мочи.

Впервые автором рассчитано Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови при муковисцидозе и некоторых формах патологии легких и установлено резкое увеличение этого показателя при ухудшении клинического состояния пациентов.

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в выяснении патогенетических механизмов для дифференциальной диагностики основных симптомов нарушения функции почек при муковисцидозе у детей.

Полученные результаты расширяют представление об особенностях осморегулирующей функции почек у пациентов с муковисцидозом. Разработка и внедрение критериев нового варианта пробы с водной нагрузкой и водной депривацией позволяет оценить осморегулирующую функцию почки у пациентов в педиатрической практике, а также диагностировать синдром неадекватной секреции вазопрессина у пациентов с муковисцидозом и внебольничной пневмонией.

Расчет Na^+/K^+ отношения в сыворотке крови научно обоснован и предложен для использования в дифференциальной диагностике как критерий тяжести состояния пациента при сочетании муковисцидоза с синдромом псевдо-Барттера.

Реализация и апробация результатов исследования

Результаты диссертации используются в работе врачей аллергологов-пульмонологов педиатрического (аллерго-пульмонологического) отделения №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Данные диссертационного исследования включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов кафедры факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ценность диссертационной работы подтверждается публикацией 14 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертационных исследований, включая полнотекстовую публикацию в журнале European Journal of Pediatrics (Q1 системы цитирования Scopus).

Результаты диссертационного исследования доложены на XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», Санкт-Петербург, 14 апреля 2018; XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», Санкт-Петербург, 20 апреля 2019; VI Съезде

физиологов СНГ, VI Съезде биохимиков России, IX Российском симпозиуме «Белки и пептиды», Сочи, Дагомыс, 1-6 октября 2019; XXIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященной 25-летию медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, 26 сентября 2020; XVI Всероссийской конференции с международным участием «Совещание по эволюционной физиологии имени академика Л.А. Орбели», Санкт-Петербург, 19-22 октября 2020 года; XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины - 2021», Санкт-Петербург, 25-26 марта 2021 года.

Диссертационная работа выполнена в рамках гранта РНФ №18-15-00358 «Молекулярные и системные механизмы интегрированного ответа почки в водно-солевом гомеостазе» (руководитель гранта академик РАН, доктор биологических наук, профессор Наточин Юрий Викторович).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа А.В. Нистаровой оформлена в соответствии с требованиями (ГОСТ 7.0.11-2011), построена по традиционному принципу, изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 44 отечественных и 158 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 24 рисунками.

Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, представлена научная новизна работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены имеющиеся на сегодняшний день научные данные по изучаемой теме. Подробно описано строение белка CFTR, его роли в патогенезе поражения клеток респираторного тракта и желудочно-кишечного тракта, а также потовых желез. Представлены новейшие исследования, касающиеся клинических проявлений патологического состояния почек при муковисцидозе. Содержание главы «Обзор литературы» иллюстрирует достаточно глубокий уровень знаний автора. Обзор литературы логично изложен и адекватно освещает проблему.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены данные об объектах обследования - 136 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (девочки – 50 (37 %), мальчики – 86 (63%), подробно дано описание пациентов с муковисцидозом согласно критериям включения и исключения. Группы сравнения представлены пациентами с внебольничной пневмонией и с первичной цилиарной дискинезией, группа контроля – здоровыми детьми, которые на момент сдачи анализов крови и мочи не имели хронических заболеваний, у них не было интеркуррентной инфекции, они не получали лекарственные препараты в течение последних 3 месяцев.

Автором предложен новый алгоритм проведения проб на осмотическое концентрирование и разведение мочи (использование водной нагрузки в объеме 10 мл на кг массы тела), а также описана методика исследования полученных биоматериалов. В данном разделе описаны формулы для расчета показателей, характеризующие функциональное состояние почек. Статистическая обработка осуществлялась автором с помощью программы Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0., используя методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В главе «Результаты исследования» автором описаны особенности мочевого синдрома у детей при муковисцидозе (гипостенурия и изменение мочевого осадка в виде оксалурии, кальциурии, фосфатурии, протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, глюкозурии), которые чаще встречались при мутации F508del, тяжелом течении заболевания и при рецидивирующем высеве в мокроте синегнойной палочки.

Автором показано, что функциональное состояние почек у пациентов с муковисцидозом, рассчитанная по клиренсу креатинина, не отличается от здоровых детей той же возрастной категории при учете особенностей развития детей с муковисцидозом.

В данной главе представлены критерии использования модифицированной пробы на осмотическое разведение мочи в объеме 10 мл на кг массы тела. Результаты использования функциональных проб демонстрируют сохранность способности почки к осмотическому концентрированию и разведению мочи. Особо интересным в исследовании оказалось установление синдрома неадекватной секреции вазопрессина у пациентов с пневмонией, диагностированный с помощью модифицированной пробы, подтвержденный измерением вазопрессина в пробах мочи с помощью иммуноферментного анализа.

Автором представлены результаты измерения концентрации основных катионов в сыворотке крови у обследуемых пациентов, произведен расчет Na^+/K^+ отношения в сыворотке

крови и выявлено нарастание данного показателя на фоне ухудшения состояния пациента с муковисцидозом и синдромом псевдо-Барттера.

В главе «Обсуждение результатов» автор дал обоснование полученных результатов, выделив несколько ключевых симптомов нарушения функции почек, дал подробную характеристику физиологических механизмов их развития.

Выводы логично вытекают из представленного материала, хорошо обоснованы и грамотно изложены. Практические рекомендации сформулированы адекватно, соответствуют поставленной цели и задачам работы.

Автореферат оформлен правильно и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

При рассмотрении диссертационной работы А.В. Нистаровой не возникло вопросов, вызывающих принципиальные возражения.

В ходе работы возникли вопросы, имеющие дискуссионный характер:

1. В результате исследования вами продемонстрировано сохранность осморегулирующей функции почек, что свидетельствует о сохранной функции тубулярного отдела нефрона у пациентов с муковисцидозом, а как вы объясните наличие мочевого синдрома у данной категории пациентов.
2. Насколько правомочно было сравнивать уровень азотемии пациентов с муковисцидозом с уровнем креатинина у здоровых детей, имеющие разную возрастную медиану (7,3 лет vs 16лет)

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертация 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 специальности 3.1.21. – Педиатрия и 1.5.5. – Физиология человека и животных выполнена под руководством д.м.н., доцента А.А. Кузнецовой и академика РАН, д.б.н., профессора Ю.В. Наточина является выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится комплексная оценка функционального состояния почек у детей с муковисцидозом с применением модифицированной функциональной нагрузочной пробы с водной нагрузкой. Разработаны новые критерии диагностики синдрома неадекватной секреции вазопрессина: отсутствие экскреции осмотически свободной воды (C_{H_2O}) на фоне пробы с водной нагрузкой в объеме 10 мл на кг массы тела, при сниженной осмоляльности сыворотки

По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертация Нистаровой А.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021, № 1539 от 11.09.2021, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ №751 от 26.05.2020) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия и 1.5.5. – Физиология человека и животных.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

(подпись)

email: Ed3565@yandex.ru

