

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Макаровой Тамары Петровны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Амергуловой Светланы Борисовны на тему: «Оценка нарушений функционального состояния почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия

Актуальность темы диссертации

Отравления химическими, в том числе лекарственными веществами, очень распространены среди детского населения и составляют не менее 3 случаев на 1000 детей. Отравления являются причиной госпитализации детей в 3% случаев и, нередко, приводят к тяжелым нарушениям органов и систем, вплоть до развития летального исхода. Почки, являющиеся органом элиминации, практически всегда вовлекаются в патологический процесс, но их повреждение поздно диагностируется, так как на первый план выходит патология органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. В настоящее время широко используются различные химические вещества и лекарственные препараты, которые, в свою очередь, могут обладать либо прямым, либо опосредованным нефротоксическим действием, сопровождающиеся развитием острого повреждения почек (ОПП). Нарушение функции почек вследствие перенесенного отравления при неблагоприятных условиях (поздней диагностики, несвоевременной медикаментозной коррекции, повторном отравлении и др.) может трансформироваться у ребенка в хроническую болезнь почек (ХБП), приводя к инвалидизации и снижению качества жизни. На сегодняшний день

проблема ранней диагностики нарушений функций почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии остается нерешенной. Данная работа, которая посвящена ранней диагностике нарушений функций почек, профилактике развития ХБП у детей с отравлениями различными химическими веществами является актуальной для педиатрии.

Научная новизна

Новизна полученных результатов и их достоверность не вызывает сомнений.

Автором впервые установлена диагностическая значимость уровня NGAL и KIM-1 в моче для раннего выявления ОПП у детей с различными отравлениями химической этиологии тяжелой и среднетяжелой степени. Установлено, что наиболее значимым маркером для ранней диагностики ОПП является NGAL, особенно при отравлениях НПВС и нейролептиками. При отравлениях детергентами и уксусной эссенцией выявлялось повышение в моче KIM-1. Благодаря применению в диагностике маркеров ОПП было установлено, что у 26,6% больных (у 32 детей из 120), перенесших химическое отравление, с первых часов заболевания развивается острое повреждение почек еще до появления азотемии (уровень мочевины и креатинина сыворотки крови в первые двое суток от начала заболевания не превышал норму в 99,2% случаев).

На основании полученных результатов разработан алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших пероральное отравление химической этиологии.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Разработанная автором схема дифференцированного подхода к диагностике ОПП у детей с пероральными отравлениями химическими веществами, позволила устанавливать ОПП у данной категории пациентов уже в первые сутки отравления. На основании результатов исследования предложен алгоритм диагностики ОПП, направленный на минимизацию

рисков развития хронической болезни почек у детей, перенесших отравление химическими веществами.

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную работу токсикологического и нефрологического отделений ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москвы; Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ Св. Владимира, а также используются при подготовке ординаторов и аспирантов на кафедре госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточное количество клинических наблюдений (120 пациентов), а также применение современных методов статистической обработки. Она иллюстрирована большим количеством рисунков, таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 3 печатных работы, полностью отражающих основную идею диссертационного исследования, все из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы и приложения. Иллюстрирована 75 таблицами, 6 рисунками, содержит 9 приложений. Список литературы включает 154 источников из них 23 отечественных и 131 зарубежных авторов. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во введении диссертации представлена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, выделены научная новизна

работы, основные положения, выносимые на защиту, отмечена апробация диссертации и указано внедрение полученных результатов в практику.

Обзор литературы описывает вопросы развития токсической нефропатии, отражает современные представления и классификации острого повреждения почек и его связи с возможным развитием хронической болезни почек. Также описываются характеристики и преимущества в диагностике ОПП маркеров повреждения почек - липокалина-2, молекулы повреждения почек-1 и цистатина С в моче.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором четко представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены примеры использования современных методов диагностики ОПП и статистической обработки данных.

Третья глава, изложенная на 29 страницах, знакомит читателя с результатами собственных исследований, состоящих из двух этапов: ретро- и проспективного. На ретроспективном этапе автором было проанализировано большое количество архивного материала - 500 историй болезней детей, перенесших отравление химическим веществом и госпитализированных в отделение токсикологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова в период с 1990 по 2015 гг. Изложена характерная для каждого вида отравления клиническая картина. Результатом исследования данного этапа явилось диагностированное нарушение функций почек, а именно азотемия, в первые сутки отравления в 11% процентов случаев, в то время как мочевого синдром выявлялся в 70% случаев. В подглаве 3.2 - результаты собственных наблюдений, Амергулова С.Б. представляет данные маркеров острого повреждения почек в моче контрольной группы детей, относительно которой оценивает повышение исследуемых маркеров среди пациентов основной группы.

В дальнейшем автор проводит анализ и демонстрирует данные клинической картины, лабораторного и инструментального обследования детей в каждой группе отравлений в первые и третьи сутки отравления,

представляя цифры лабораторных показателей в виде таблиц. Представлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных. На основании результатов исследования автор диагностирует острое повреждение почек у 32 (26,6%) пациентов с отравлением, из них у 22 - в стадии риска и у 10 - в стадии повреждения по шкале RIFLE.

Среди 32 пациентов, у которых диагностировано ОПП, 15 человек наблюдались с отравлениями нестероидными противовоспалительными средствами, 5 детей - с отравлениями уксусной эссенцией, 9 человек - с отравлением нейролептиками и 3 ребенка - с отравлением ядом прижигающего действия. Также, результаты работы Амергуловой С.Б. свидетельствуют, что липокалин-2 хорошо проявил себя как маркер ранней диагностики ОПП при отравлениях нейролептиками и НПВС (чувствительность 75%, специфичность 100%), а молекула почечного повреждения-1 была значимо повышена у детей с отравлениями уксусной эссенцией и ядами прижигающего действия (чувствительность 34,4%, специфичность 100%).

В четвертой главе диссертант проводит анализ прогностического значения маркеров ОПП в зависимости от вида вещества, вызвавшее токсическое поражение почек. Материал хорошо иллюстрирован 19 таблицами и 5 рисунками. Четко показано доказательство связи между изменением уровня маркеров и повышением вероятности последующего развития острого повреждения почек, проведен анализ прогностической ценности каждого из маркеров, изучены чувствительность и специфичность определяемых параметров. По результатам проведенного статического анализа автором было установлено, что наиболее информативными маркерами ОПП у детей с пероральными отравлениями химической этиологии являются липокалин-2 и молекула повреждения почек-1, определяемые в моче.

В пятой главе, иллюстрированной 17 таблицами, диссертант представляет статистические данные, анализируя частоту повышения

маркеров острого повреждения почек в зависимости от развития ОПП в каждой группе отравлений. Также, в данной главе представлены 2 клинических примера детей с пероральными отравлением химическим веществом и диагностированным острым повреждением почек. В динамике у этих детей сохраняется повышенный уровень маркеров ОПП даже через 1 и 3 месяца после перенесенного отравления, что подтверждает значимость и научную новизну диссертационной работы соискателя. Заключение характеризует всю актуальность проведенного исследования и подтверждает необходимость изучения данной темы. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четкие, понятны и лаконичны.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 3 публикациях С.Б. Амергуловой достаточно полно отражены основные результаты данного исследования, все 3 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему изучаемые маркеры ОПП Вы определяли в моче, а не в сыворотке крови?
2. У какого процента детей, перенесших ОПП на фоне перорального отравления химической этиологии по Вашим данным развилась ХБП?

Заключение

Диссертационная работа Амергуловой Светланы Борисовны на тему «Оценка нарушений функционального состояния почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора

медицинских наук, профессора Ольги Леонидовны Чугуновой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации диагностики острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии, имеющей существенное значение для педиатрии. По своей новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.08 - педиатрия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (научная специальность 14.01.08 – Педиатрия),

доктор медицинских наук, профессор

 Макарова Тамара Петровна

« 23 » марта 2020г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации 420012, Приволжский федеральный округ, РФ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 e-mail: <https://kazan-gmu.ru/rector@kazan-gmu.ru>. Телефон (843) 236-06-52,



Подпись доктора медицинских наук, профессора Макаровой Т.П. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, д.м.н.



О.Р. Радченко