

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д208.072.18 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение Диссертационного совета от 09.03.2021 г. № 03

О присуждении Зайковой Натальи Михайловны, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)» по специальности 14.01.08 – педиатрия принята к защите 10.11.2020 г. протокол № 05. Диссертационным советом Д208.072.18 на базе Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ « 96/нк от 26.01.18 г.), адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Зайкова Наталья Михайловна, 1972 года рождения, в 1996 г. окончила Кишиневский Государственный Медицинский Университет «им. Н. Тестимициану» по специальности «Педиатрия». В период с 1996 г. по 1999 г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Педиатрия» на базе Кишиневского Государственного Медицинского Университета «им. Н. Тестимициану». В период с 1999 г. по 2003 г. обучалась в заочной аспирантуре по специальности «Педиатрия» на базе Кишиневского Государственного Медицинского Университета «им. Н. Тестимициану». В 2005 г. защитила

кандидатскую диссертацию на тему «Роль факторов риска в хронизации пиелонефрита у детей» в Диссертационном совете на базе Кишиневского Государственного Медицинского Университета «им. Н. Тестимициану». Работает с 2013 г в отделении нефрологии в обособленном структурном подразделении - «Научно-исследовательский институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, с 2017 - доцент кафедры детских и инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Диссертация выполнена в обособленном структурном подразделении - «Научно-исследовательский институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Научные консультанты:

Длин Владимир Викторович - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом наследственных и приобретенных болезней почек, исполняющий обязанности директора обособленного структурного подразделения - «Научно-исследовательский институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Гусева Наталья Борисовна - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель московского клинического центра детской урологии-андрологии и патологии тазовых органов «ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Официальные оппоненты:

- Летифов Гаджи Муталибович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- Зорин Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, проректор по лечебной работе и

региональному развитию здравоохранения ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России;

- Кириллов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении (Протокол №14 от 04.01.2021 г.), подписанном доктором медицинских наук, профессором Настаушевой Татьяной Леонидовной, заведующей кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ «им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, утвержденном доктором медицинских наук, профессором Будневским А.В., проректором ФГБОУ ВО ВГМУ «им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, указала, что диссертационная работа Зайковой Натальи Михайловны «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)» является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы диагностики и лечения рефлюкс-нефропатии у детей, имеющей важное значение для педиатрии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, содержанию и оформлению работа Зайковой Н.М. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - педиатрия.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что доктор медицинских

наук, профессор Летифов Гаджи Муталибович, доктор медицинских наук, профессор Зорин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор Кириллов Владимир Иванович являются ведущими специалистами в области диагностики и лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей; оппоненты известны своими работами по тематике представленной к защите диссертации, в рецензируемых журналах. Выбор ведущей организации обоснован тем, что ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России известен своими исследованиями и публикациями, близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Соискатель имеет 58 печатных работ по теме диссертации, в том числе 17 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки, 20 статей в других рецензируемых журналах, 1 глава в монографии. Обследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлены лично соискателем. Общий объем публикаций составил 449 печатных листа и содержит 97% авторского вклада. Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 97.23%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Зайкова, Н. М. Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, Л. А. Сеницына // Нефрология. - 2012. –№4 (Т. 16). - С. 69-74.
2. Зайкова, Н. М. Активность псевдохолинотеразы и нейтральной α -глюкозидазы в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, В.С. Гудумак // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2013. -№5 (Т.58). - С.75 -81.
3. Зайкова, Н. М. Клиническое значение гидроксипролинурии у детей с рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова // Нефрология. -2013. -№3 (Т. 1).– С.68-74.

4. Зайкова, Н. М. Микроальбуминурия и $\beta 2$ -микроглобулинурия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова, В. В. Длин, Л. А. Сеницына // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №5(Т.59). - С.69-76.
5. Зайкова, Н. М. Инфекции мочевых путей: морфологические изменения в почечной паренхиме у крыс (экспериментальное исследование) / Н.М. Зайкова, В.Г. Петрович, Л.А. Сеницына // Нефрология. -2015. - №3 (Т. 19). - С. 72-78.
6. Зайкова, Н. М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у детей с рефлюкс-нефропатией / Н.М. Зайкова, Д.-Д. Дулап, В. Сакарэ // Клиническая нефрология. -2015. -№4.- С. 42-48.
7. Зайкова, Н. М. Маркеры определения степени фиброгенеза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Сеницына // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2015. -№3 (Т. 94). -С. 45-51.
8. Зайкова, Н. М. Роль полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в прогрессировании рефлюкс- нефропатии / Н.М. Зайкова, Д.Д. Дулап, В.А. Сакарэ // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2015. -№4 (Т.60). - С.203 -214.
9. Зайкова, Н. М. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на уровень профиброгенных факторов роста в моче и морфологические изменения в паренхиме почек у крыс с инфицированным пузырно-мочеточниковым рефлюксом/ Н.М. Зайкова, В.В. Длин, В.Г. Петрович // Нефрология. -2016.- №3 (Т. 20). - С. 85-95.
10. Зайкова, Н. М. Клиническое значение статической нефросцинтиграфии у детей с рефлюкс-нефропатией / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Н.Е. Ревенко // Вестник РНЦРР. -2016. - №4. - С. 23-32.
11. Зайкова, Н. М. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в профилактике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н.М. Зайкова, В.В. Длин, Л.А. Сеницына // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2016. -№5(Т. 95). -С. 26-33.

12. Зайкова, Н. М. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой у детей с острым почечным повреждением/ А.В. Еремеева, В.В. Длин, А.А. Корсунский, Н.М. Зайкова //Клиническая нефрология. - 2017. -№3. -С.40-45.

13. Зайкова, Н. М. Состояние внутривисочечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Н. М. Зайкова, В.В. Длин, А.Караман //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2017. -№5. – С.32-38.

14. Зайкова, Н. М. Инфекции мочевой системы у детей. Глава 7. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия (под редакцией Длин В.В. Османова И.М, Чугуновой О.Л) / С.В. Думова, О.Л. Чугунова, В.В. Длин, Н.М. Зайкова, Т.В. Лепаева // Издательство "Оверлей" 2017. - Москва. – С. 244-267.

На автореферат поступили отзывы от:

Османова Исмаила Магомедовича – доктора медицинских наук, профессора, главного врача ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», заслуженного врача РФ, главного педиатра, главного детского нефролога ДЗМ г. Москвы. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации обоснованы, отражают результаты исследования. Разработанный алгоритм диагностики и лечения рефлюкс-нефропатии у детей рекомендуется к внедрению в практическое здравоохранение. Работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Цыгина Алексея Николаевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего нефрологическим отделением, главного научного сотрудника Национального медицинского исследовательского центра Здоровья детей МЗ РФ. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны и практической значимости исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методик и отвечает

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Рахмановой Лолы Каримовны – доктора медицинских наук, профессора кафедры лечебного факультета «Детские болезни №2» Ташкентской медицинской академии. Отзыв на автореферат содержит оценку важности изучаемой проблемы, научной новизны и практической значимости представленного исследования. Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Байко Сергея Валерьевича – доктора медицинских наук, профессора 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» и **Сукало Александра Васильевича** - доктора медицинских наук, академика НАН Беларуси, заведующего 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». Отзыв на автореферат отмечают высокую актуальность, своевременность и практическую значимость проведенного исследования. Автореферат отражает все этапы и содержание исследования, изложен доступно и хорошим литературным языком. Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Пилотовича Валерия Станиславовича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности, научной новизны, практической и теоретической значимости исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы, информативны, отражают основные результаты и соответствуют поставленным задачам. Работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне

и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Саркисяна Ашота Александровича – доктора медицинских наук, профессора, руководителя клиники нефрологии, гемодиализа и трансплантации почки Медицинского центра Арабкир (Ереван, Армения), заведующего кафедрой педиатрии Ереванского Государственного медицинского университета. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны и практической значимости исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методик и отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Савенковой Надежды Дмитриевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности и научной новизны диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации обоснованы, отражают результаты исследования. Работа по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Сависько Алексея Алексеевича – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Отзыв на автореферат отмечают высокую актуальность, своевременность и практическую значимость проведенного исследования. Диссертационная работа по своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

сформулирована патогенетически обоснованная концепция прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, определяемая преимущественным влиянием высоких степеней пузырно-мочеточникового рефлюкса, ассоциированных с аллельным полиформизмом гена ACE и рецидивирующей инфекцией мочевой системы;

впервые в нефрологии предложен метод ранней диагностики почечного повреждения у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, позволяющий сформировать тактику лечения, предупреждающую прогрессирование рефлюкс-нефропатии (защищен патентом РФ);

впервые в нефрологии с использованием подходов доказательной медицины выделены новые информативные маркеры развития и прогрессирующего течения рефлюкс-нефропатии, на основании которых разработано уравнение индивидуального прогноза;

получены новые данные, свидетельствующие о высоком диагностическом значении определения мочевых уровней профиброгенных факторов, β 2-микроглобулина, прокальцитонина и свободного оксипролина, которые коррелируют с тяжестью почечного поражения у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом;

установлена связь между тяжестью рефлюкс-нефропатии и полиморфизмом генов ACE у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Доказано, что для детей с генотипом D/D гена ACE характерно формирование тяжелых форм рефлюкс-нефропатии и развитие более тяжелых стадий заболевания;

определены морфологические этапы формирования и прогрессирования нефросклероза у крыс в зависимости от экспериментальной модели. Доказано, что раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента снижает выраженность тубулоинтерстициального фиброза и уровни ангиотензина II, β 2-микроглобулина и свободного оксипролина в моче у крыс;

ренопротективная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего

фермента эффективна независимо от стадии рефлюкс-нефропатии, и позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование тубулоинтерстициального процесса у большинства детей;

научно обоснованы алгоритмы развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, позволяющие на ранних этапах заболевания формировать группы детей с высоким риском развития и прогрессирования склеротических процессов в почечной ткани.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определение полиморфизма гена ACE у пациентов с ПМР позволяет выделить больных с высоким риском прогрессирования РН;

предложен метод ранней диагностики почечного повреждения у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, позволяющий сформировать тактику лечения, предупреждающую прогрессирование рефлюкс-нефропатии, защищен патентом РФ. Характер нарушений функционального состояния почек и внутривисочечной гемодинамики у детей с ПМР и РН может быть использован в определении тяжести и прогнозирования течения почечного повреждения при длительном наблюдении за больными с ПМР;

экспериментально доказана эффективность раннего назначения иАПФ, заключающаяся в менее выраженном развитии нефросклероза, сопровождающемся более низким уровнем профиброгенных факторов и свободного оксипролина в моче у крыс;

детям с ПМР предложено раннее назначение иАПФ до развития у них протеинурии и выраженных признаков нефросклероза по данным ДМСА-сцинтиграфии с целью предупреждения прогрессирования РН. Предложены алгоритмы ранней диагностики и прогрессирования РН у детей.

Научные положения и практические рекомендации исследования внедрены в клиническую практику нефрологического и урологического отделений ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач д.м.н., профессор А.А. Корсунский);

отделения нефрологии ОСП - «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (и.о. директора д.м.н, профессор В.В. Длин) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

в лекционный курс программ повышения квалификации «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование проведено на высоком научном и методическом уровне, положения и практические рекомендации, сформулированные автором, основаны на изучении достаточного объема клинического материала, включающего 318 пациентов на первом этапе исследования и 117 пациентов при катamnестическом наблюдении длительностью до 5 лет. При подготовке диссертации применялись современные методы исследования, методы сбора и обработки исходной информации, что позволило решить поставленные задачи в полной мере. Выводы являются аргументированными и вытекают из результатов исследований, проведенных автором. Установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в независимых отечественных и зарубежных источниках, посвященных проблеме рефлюкс-нефропатии у детей;

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: при определении цели и задач, разработке методических подходов, при сборе первичных данных, выполнении исследований, их анализе и обобщении. Автором лично разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка полученных данных, создан алгоритм обследования и лечения детей с рефлюкс-нефропатией и подготовлена рукопись. Автор лично участвовал в апробации результатов исследования на многочисленных отечественных и зарубежных научно-практических конгрессах и конференциях. Автором лично проведена подготовка и публикация статей по теме диссертации.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Зайковой Натальи Михайловны на тему «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)», полностью соответствует п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением правительства Российской Федерации от 24. 09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016); в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 09.03.2021 г. Диссертационный совет принял решение присудить Зайковой Натальи Михайловны ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет Д 208.072.18 в количестве 21 человек, из них 18 докторов наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - 1.

Заместитель председателя
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Школьникова Мария Александровна

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Дубровская Мария Игоревна

11.03.2021г.