

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Зайковой Натальи Михайловны

«Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность работы. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является одной из наиболее распространенных уропатий у детей. Обратный ток мочи в мочеточник и затем в почку во время микции повышает давление в почечной лоханке и обуславливает повторяющееся повреждающее действие на уротелий. Это приводит к персистенции интерстициального воспаления и почечному фиброзу. По данным разных исследований у каждого 3 ребенка с рецидивирующей инфекцией мочевой системы на фоне ПМР развивается рефлюксная нефропатия, которая достигает своей конечной стадии у 25–60% пациентов. Сегодня ПМР успешно лечится с использованием различных консервативных и хирургических подходов. Тем не менее, восстановление нормального тока мочи не всегда предотвращает дальнейшее рубцевание почек. Имеющиеся современные методы диагностики зачастую не позволяют установить начальные структурные и функциональные изменения почек. Диагностируемое же выраженное повреждение почек носит необратимый характер, и неизбежно приводит к формированию ХБП с высоким риском инвалидизации уже в детском возрасте. Статическая нефросцинтиграфия ^{99m}Tc-димеркаптосукциновой кислоты (DMSA) – «золотой» стандарт для диагностики рубцевания почек, выявляет фиброзные очаги, которые уже сформировались, и не позволяет обнаружить начальные и потенциально обратимые фиброзные изменения. Протокол проведения исследования у детей младшего возраста требует седации. Ограничена кратность исследований в связи с радиационной нагрузкой. Следовательно, существует необходимость в разработке чувствительных методов ранней диагностики повреждения почек, воспаления и фиброза. В этой связи исследование Н.М. Зайковой представляется актуальным, и

попытка изучить ранние молекулярно-клеточные маркеры рефлюкс-нефропатии и обосновать персонализированный подход к лечению детей заслуживает внимания.

Научная новизна.

Автором сформулирована концепция прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей с ПМР, определяемая преимущественным вкладом высоких степеней рефлюкса, ассоциированных с аллельным полиморфизмом гена *ACE I/D* и рецидивирующей инфекцией мочевой системы. Впервые установлено, что комплексное определение специфических маркеров микроальбумина, бета2-микроглобулина, альфа-1-глюкозидазы в моче имеет высокое диагностическое значение и коррелирует с тяжестью почечного поражения у детей с ПМР и РН.

Зайкова Н.М. показала в своем исследовании, что применение иАПФ у детей с ПМР на ранних стадиях предупреждает прогрессирование рефлюкс-нефропатии, в отличие от поздних. Именно поэтому ранняя диагностика повреждения почек на доклинической стадии чрезвычайно важна. Автор доказала, что иАПФ снижают мочевую экскрецию профиброгенных факторов и свободного оксипролина в динамике наблюдения за пациентами независимо от тяжести рефлюкс-нефропатии. Разработан оригинальный алгоритм для ранней диагностики развития и прогрессирования РН у детей с ПМР.

Практическая значимость.

Автором доказано, что определение полиморфизма гена *ACE* у пациентов с ПМР позволяет выделить больных с высоким риском прогрессирования РН. Диссертантом 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 внутривисцеральной 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. Автор экспериментально доказала эффективность раннего назначения иАПФ, заключающуюся в менее выраженном развитии нефросклероза, сопровождающимся более низким уровнем профиброгенных факторов и свободного оксипролина в моче у крыс. Детям с ПМР

автор предложила раннее назначение иАПФ до развития у них протеинурии и выраженных признаков нефросклероза по данным ДМСА-сцинтиграфии с целью предупреждения прогрессирования РН. Разработаны алгоритмы ранней диагностики и прогрессирования РН у детей.

Достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа Н. М. Зайковой выполнена с использованием разнообразных современных методов исследования: клинических, молекулярно-генетических, морфологических. Сформулированная диссертантом цель исследования достигнута решением соответствующих ей задач, что полностью отражено в выводах диссертации. Практические рекомендации логически следуют из полученных автором результатов. Достоверность результатов и обоснованность выводов исследования обеспечена использованием в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам; использованием сертифицированных реактивов и оборудования; использованием различных методов статистического анализа; непротиворечивостью полученных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах. По теме представленной диссертации опубликовано 58 работ, в том числе 17 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 — в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science, 23 печатные работы в PubMed/MEDLINE/Index Medicus, 5 статей в зарубежных журналах, 1 глава в монографии. Получен патент на изобретение «Способ лечения детей раннего возраста с рецидивирующей инфекцией мочевой системы» № 2724186 от 23 января 2020.

Заключение:

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что диссертационная работа Зайковой Н.М. «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии

(клинико-экспериментальное исследование)» отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений правительства РФ №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

заведующий нефрологическим отделением,
главный научный сотрудник

ФГАУ Национальный медицинский

исследовательский центр Здоровья детей МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор

Цыгин Алексей Николаевич

« 01 » 02 2021 г.

Ломоносовский просп., 2, стр. 1, Москва

Рабочий телефон: 8(499) 1322755; e-mail: tsygin@nczd.ru

Подпись Цыгина А.А. заверяю

Ученый секретарь Национального

медицинского исследовательского центра

Здоровья детей МЗ РФ

кандидат медицинских наук.

Тимофеева Анна Георгиевна

« 01 » 02 2021 г.

Ломоносовский просп., 2, стр. 1, Москва

Рабочий телефон: 8(499) 783-55-96, e-mail: timofeeva@nczd.ru