

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научно-исследовательской  
деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
д.м.н., профессор Будневский А.В.

«4» февраля 2021 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы

Зайковой Натальи Михайловны «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 – Педиатрия

#### **Актуальность темы исследования**

Инфекция мочевых путей у детей, включая пиелонефрит, является наиболее частым заболеванием в области педиатрической нефрологии. Среди врожденных аномалий мочевых путей пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является значимым фактором, способствующим рецидивированию инфекция мочевых путей. ПМР и пиелонефрит являются ведущими факторами развития рефлюкс-нефропатии (РН), прогрессирование которой приводит к развитию хронической болезни почек. В этиологической структуре хронической почечной недостаточности у детей РН занимает ведущие позиции. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные пиелонефриту, ПМР, остаются до конца неизученными вопросы прогрессирования рефлюкс-нефропатии, в частности влияние генетических особенностей. Диагностика ПМР также требует уточнения с учетом появления новых лабораторных и визуализирующих методов исследования. Определение факторов, способствующих прогрессированию РН, является важным для выделения групп риска детей с их целенаправленным наблюдением. До настоящего времени не определено влияние коррекции ПМР на развитие и прогрессирование РН, а также не представлены сроки и эффективность нефропротективной терапии. Важной

составляющей любых научных изысканий являются экспериментальные исследования. В области РН, нефросклероза таких работ мало. Исследования в этой области позволят углубить знания в отношении патогенеза РН, будут способствовать ранней диагностике и замедлению прогрессирования, тем самым снижая риск развития хронической почечной недостаточности в детском возрасте.

Таким образом, диссертационная работа Зайковой Натальи Михайловны «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)», посвященная оптимизации диагностики, прогнозирования и терапии рефлюкс-нефропатии у детей, актуальна и отвечает запросам практической медицины.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В соответствии с целью исследования Зайковой Н.М. сформулирована патогенетически обоснованная концепция прогрессирования РН у детей с ПМР, основными составляющими которой являются наличие высоких степеней рефлюкса, ассоциация с аллельным полиморфизмом гена *ACE* и рецидивирующей инфекцией мочевой системы. Автором выделены новые информативные маркеры развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей, на основании которых запатентован метод диагностики, позволяющий определить степень повреждения почечной ткани до появления изменений в паренхиме почек, выявляющихся методом ДМСА-сцинтиграфии. У детей с ПМР определена корреляционная связь между генотипом *D/D* гена *ACE* и прогрессированием РН. Автором получены новые данные о концентрации в моче профиброгенных факторов,  $\beta$ 2-микроглобулина, прокальцитонина и свободного оксипролина, которые могут отражать тубулоинтерстициальные повреждения у детей с РН.

Зайковой Н.М. экспериментально определены морфологические этапы формирования и прогрессирования нефросклероза у крыс, а также способы воздействия на этиологические и патогенетические звенья развития нефросклероза. Доказано влияние ингибиторов АПФ на уровень профиброгенных маркеров.

микроальбумина и  $\beta$ 2-микроглобулина, показатели обмена коллагена (свободный и пептидсвязанный оксипролин) и активность нейтральной  $\alpha$ -1-глюкозидазы в моче у крыс. В работе установлено, что ингибиторы АПФ при применении их на ранних стадиях РН, способствуют замедлению прогрессирования рефлюкс-нефропатии.

У детей с РН, не получавших терапию иАПФ, установлено прогрессирование заболевания, что проявлялось снижением функциональных параметров почек, снижением показателей внутрпочечной гемодинамики, увеличением мочевого экскреции профиброгенных факторов, коллагенообразования, микроальбуминурии,  $\beta$ 2-микроглобулинурии. Автор научно обосновала алгоритмы развития и прогрессирования РН у детей с ПМР.

Таким образом научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

#### **Научно-практическая значимость полученных автором результатов**

Диссертационная работа Зайковой Н.М. имеет практическую значимость для педиатрии, а также таких специальностей как: нефрология, урология. Определение полиморфизма гена ACE у пациентов с ПМР позволит выделить больных с высоким риском прогрессирования РН и сформировать группу риска. Предложенный метод ранней диагностики почечного повреждения у детей с ПМР (защищен патентом РФ), позволяет персонализировать тактику лечения, предупреждающую прогрессирование патологического процесса. Определение характера нарушений функционального состояния почек и внутрпочечной гемодинамики у детей с ПМР и РН необходимы для установлении тяжести и прогнозирования течения почечного повреждения при диспансерном наблюдении за больными с ПМР.

Экспериментально доказана эффективность раннего назначения ингибиторов АПФ, заключающаяся в менее выраженном развитии нефросклероза, на что указывает более низкий уровень профиброгенных факторов и свободного оксипролина в моче у крыс, по сравнению с группой животных, где ингибиторы АПФ не назначались.

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. Предложенные алгоритмы ранней диагностики и прогрессирования РН у детей могут быть использованы педиатрами и нефрологами на этапах наблюдения данных пациентов.

### **Достоверность научных положений и практических рекомендаций**

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов определяется достаточным клиническим материалом, проведенным статистическим анализом с применением современных методов статистической обработки информации. Проверка гипотезы достоверности типологических (состояние здоровья и степень выраженности нарушений) и межтипологических (в каждой группе) различий анализируемых показателей осуществлялась по параметрическим и непараметрическим критериям.

Работа состоит из 2 частей: клинической и экспериментальной. В основу клинической части работы положено проспективное комплексное обследование 318 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, которое включало клинико-anamnestические, лабораторно-инструментальные, генетические и статистические методы исследования, а также выполнена оценка эффективности применения ингибиторов АПФ на ранних стадиях РН. Представлена модель индивидуального прогноза развития и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей.

Экспериментальная часть заключается в проведении моделирования нефросклероза и определении маркеров развития и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения у крыс. В эксперименте изучена динамика морфологических изменений в почках и проведён статистический анализ таких морфологических изменений как клеточная инфильтрация, интерстициальный отек, интерстициальный фиброз, полнокровие клубочков в зависимости от экспериментальной модели, наличия ПМР и длительности воздействия патологического фактора, а также определена эффективность применения иАПФ.

Современные клинико - лабораторные и инструментальные методы исследования, представленные в работе, полностью адекватны поставленным задачам исследования. В работе использован комплекс современных методов

исследования, позволивший получить высокоинформативные и достоверные результаты. Достаточное число наблюдений в совокупности с применением современных исследовательских методов и тщательной статистической обработкой полученных данных позволяют считать сформулированные выводы и практические рекомендации вполне обоснованными. Основные положения исследования доложены на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный.

### **Личный вклад автора**

Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автором лично выполнен набор пациентов с оценкой критериев включения и исключения, сформированы клинические группы, оценены клинические и функциональные параметры, осуществлён анализ лабораторных и инструментальных исследований, разработан алгоритм нефропротективной терапии у детей с РН. Автор лично выполнила экспериментальную часть работы по изучению нефросклероза у крыс. Сформулированы положения, выносимые на защиту, а также выводы. Подготовлен материал для анализа полученных результатов. Выполнена статистическая обработка с анализом результатов исследования. Доля автора в сборе информации по теме диссертации 80-90%, в анализе и обобщении результатов исследования – 100%. Диссертация написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний и вопросов по существу выполненной работы нет.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты научно-исследовательской работы могут быть использованы в педиатрических стационарах и амбулаторно-поликлинической сети, в процессе преподавания в медицинских ВУЗах, а также научными коллективами для продолжения и развития соответствующих исследований.

Научные положения и практические рекомендации исследования внедрены в клиническую практику нефрологического и урологического отделений ГБУЗ города

Москвы «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы», отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, в лекционный курс программ повышения квалификации «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации**

В 57 опубликованных работах достаточно полно изложены материалы выполненной диссертации, отражающие различные аспекты проведенных автором исследований. 17 работ опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (2 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или WebotScience), 1 глава в монографии. Получен патент на изобретение «Способ лечения детей раннего возраста с рецидивировующей инфекцией мочевой системы» №2724186 от 23 января 2020. Материалы диссертации достаточно широко апробированы на научно-практических конференциях.

Автореферат оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и в полном объеме отражает содержание диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и подкреплены фактическим материалом.

### **Заключение**

Диссертационная работа Зайковой Натальи Михайловны «Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 — Педиатрия, выполненным при научном

