

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Зокирова Нурали Зоировича на диссертационную работу Еремеевой Алины Владимировны на тему «Ранняя диагностика и прогнозирование течения пиелонефрита у детей в обосновании дифференцированной терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21 – Педиатрия

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа посвящена весьма актуальной социально-медицинской проблеме, связанной с микробно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей, недостаточной диагностике и, соответственно, эффективности лечения, которые не предотвращают рецидивирующее течение заболевания и формирование хронической болезни почек.

Диссертация Еремеевой Алины Владимировны на тему «Ранняя диагностика и прогнозирование течения пиелонефрита у детей в обосновании дифференцированной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21 – Педиатрия, посвящена актуальной проблеме в педиатрии и нефрологии – усовершенствованию диагностики, оценке риска рецидивирующего течения пиелонефрита, прогрессирования почечного повреждения и оптимизации противорецидивной терапии у детей.

В настоящее время остаются не решенными вопросы своевременной диагностики уровня поражения мочевой системы у пациентов с ИМС, оценки необходимости и сроков проведения противорецидивной терапии пиелонефрита. Поздняя диагностика субклинических форм пиелонефрита, рецидивирующее течение пиелонефрита приводит к увеличению объема нефросклеротических изменений и увеличению темпов прогрессирования хронической болезни почек. Дифференцированные подходы к оценке степени

риска рецидивирующего течения пиелонефрита у детей с дебютом острого пиелонефрита и хроническим вторичным пиелонефритом, остаются недостаточно изученными.

Решение задач по ранней диагностике, прогнозированию риска рецидивирования, прогрессирования почечного повреждения и разработке дифференцированной программы по диагностике и лечению различных форм пиелонефрита у детей является актуальным направлением в педиатрии и детской нефрологии.

Настоящее исследование, направленное на разработку методологии по ранней диагностике пиелонефрита, прогнозирования течения пиелонефрита у детей на основании выявления ведущих факторов риска и определения диагностической значимости маркеров почечного повреждения для разработки дифференцированной терапии пиелонефрита является перспективным, актуальным и своевременным, что определяет научную и практическую значимость диссертационной работы А.В. Еремеевой.

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

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые разработаны и научно обоснованы новые подходы к прогнозированию течения, частоты рецидивирования и скорости прогрессирования почечного повреждения у детей с пиелонефритом, тактике дифференцированного наблюдения и назначения противорецидивной терапии.

Диссертантом систематизировано влияние известных и выявлены новые факторы, определяющие риск развития острого или хронического вторичного пиелонефрита у детей, а также течения различных форм пиелонефрита у детей.

Впервые в педиатрии выделены новые неинвазивные высокоинформативные предикторы рецидивирующего течения пиелонефрита, на основании которых разработаны алгоритмы для индивидуального прогнозирования, которые позволяют оценить вероятность рецидива или

прогнозировать частоту рецидивов у детей с различными формами пиелонефрита.

В работе установлена диагностическая значимость исследования мочевого уровня NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr, позволяющая оценить уровень и тяжесть поражения почек у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы.

Автором получены новые данные по оценке мочевой экскреции AngII/Cr до начала антибактериальной терапии и/или TGF- $\beta$ 1/Cr на 10-14 день антибактериальной терапии, свидетельствующие о возможности прогнозирования активности профибротических процессов в ткани почек у детей с различными формами пиелонефрита.

В ходе проведенного исследования были установлены особенности микробного спектра мочи при ИМВП, остром и хроническом ПН у стационарных больных, а также разработаны алгоритмы применения антибиотиков и уросептиков с учетом риска выявления штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

Автор научно обосновала дифференцированные подходы к назначению и применению различных схем противорецидивной терапии у детей с острым и хроническим пиелонефритом на основании разработанных алгоритмов индивидуального прогноза.

Диссертантом получены новые данные о клинико-патогенетических особенностях течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве анализируемого материала при использовании современных и информативных методов исследования, научном анализе клинико-лабораторных, инструментальных данных и современной статистической обработке результатов исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью базируются на результатах исследования, адекватны поставленной цели и задачам. Все перечисленное дает полное основание признать обоснованными научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

### **Достоверность полученных результатов**

Корректно поставленные цель и задачи исследования, большой объем клинико-лабораторных, инструментальных исследований и применении современных методов статистической обработки результатов с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа, подтверждают достоверность полученных результатов.

Материалы диссертации обсуждены на российских и международных научно-практических мероприятиях. Основные положения отражены в 31 публикации, включая 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получено 2 патента на изобретение.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в диссертации Еремеевой А.В. данные представляют большую научную и практическую значимость. Произведена систематизация и выявлены новые медико-биологические факторы риска развития и течения различных форм пиелонефрита у детей. Определены особенности микробного спектра мочи и разработаны алгоритмы применения антибиотиков и уросептиков при ИМВП и остром и хроническом пиелонефрита у стационарных больных с учетом риска выявления штаммов, продуцирующих ESBL. Доказана диагностическая значимость исследования мочевого уровня NGAL/Cr, KIM-1/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr, позволяющая оценить уровень и тяжесть поражения почек у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. На основании результатов исследования мочевых уровней NGAL/Cr, AngII/Cr и TGF- $\beta$ 1/Cr разработаны алгоритмы

оценки тяжести течения и прогнозирования вероятности рецидивирования пиелонефрита для дифференцированного подхода к применению различных схем противорецидивной терапии и тактике диспансерного наблюдения у детей с различными формами пиелонефрита. Выявлены особенности клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19. Результаты проведенного исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость для развития медицинской науки в общем и педиатрии, в частности.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 421 странице машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 154 таблицы и 70 рисунков. Библиографический указатель включает 402 источника (64 отечественных и 338 зарубежных). Работа написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Иллюстрационный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отражает результаты, полученные автором. Качество оформления диссертационной работы высокое.

В главе «Введение» диссертантом обоснована актуальность темы исследования и показана степень ее разработанности; определены цель и научные задачи исследования; отражена научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость; приведены методология и основные методы исследования; основные положения выносимые на защиту; обоснована степень достоверности результатов и их апробация.

В 1 главе диссертации (обзор литературы) автором дан анализ современных представлений о причинах развития и прогрессирования микробно-воспалительных заболеваний мочевой системы у детей, методах их диагностики и терапии, приведена характеристика о состоянии микробиологического спектра уропатогенов, описаны возможные причины

поражения почек при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). На основании проведенного анализа автором определены проблемы, требующие дальнейшего изучения.

Вторая глава содержит подробное описание использованных в данной работе методов исследования и общую характеристику больных. Подробно представлен дизайн работы по каждому из трех направлений работы, обоснованы методические подходы. Дана характеристика обследованных детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы и контрольных групп. Приведены критерии включения, невключения и исключения пациентов при проведении исследования. Детально описаны лабораторные и инструментальные методы исследования и оборудование, которое применялось в работе. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 12.0» («StatSoft Inc.», США) и StatTech v. 2.2.0 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Третья глава посвящена оценке факторов фетального программирования, акушерско-гинекологического и генеалогического анамнеза у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и пиелонефритом, полученная в ходе собственного исследования. Проанализирован акушерско-гинекологический и генеалогический анамнез, а также факторы фетального программирования у 321 ребенка в зависимости от уровня поражения мочевой системы и варианта течения пиелонефрита. Дополнительно проведена оценка влияния коморбидной патологии у пациентов с различными формами пиелонефрита и ИМВП. Применение современных методов статистической обработки дало возможность систематизировать и выделить новые факторы, определяющие риск развития и течения пиелонефрита у детей.

В главе 4 проведена оценка микробиологической характеристики возбудителей и их антибиотикочувствительность у детей с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы. При проведении сравнительного анализа микробного спектра мочи в течение 5 летнего периода

у пациентов с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой системы находившихся на стационарном лечении и обследовании, выявлен рост доли продуцентов  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра и/или карбопенемазы, определена необходимость дифференцированного микробиологического контроля мочи у данных детей.

Пятая глава посвящена изучению диагностической значимости липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек у детей с лейкоцитурией. Доказано, что для ранней неинвазивной диагностики уровня повреждения мочевой системы у детей с лейкоцитурией рекомендуется определять мочевой уровень NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии.

Доказано, что уровень uNGAL/Cr ( $p < 0,001$ ), определенный до начала антибактериальной терапии у детей с лейкоцитурией является высокочувствительным неинвазивным маркером поражения тубулоинтерстициальной ткани почек.

В шестой главе определены клиничко-лабораторные особенности и диагностическая значимость неинвазивных маркеров воспаления, гипоксии, профиброгенных цитокинов у детей с различными формами пиелонефрита.

Установлено, что общепринятые маркеры воспаления (лейкоцитурия, лейкоцитоз, С реактивный белок, прокальцитонин) не отражают активность процессов воспаления и фиброгенеза в тубулоинтерстициальной ткани почек у детей независимо от формы пиелонефрита.

Научно обосновано, что уровень uNGAL/Cr, определенный до начала антибактериальной терапии является высокочувствительным неинвазивным маркером поражения тубулоинтерстициальной ткани почек и позволяет диагностировать пиелонефрит (чувствительность 96,6%, специфичность 96,1%), а также прогнозировать риск рецидивирующего течения ПН.

Доказано, что уровни NGAL/Cr и AngII/Cr, исследованные до начала антибактериальной терапии, и уровень TGF- $\beta$ 1/Cr, определенный на 10-14 день антибактериальной терапии, отражают выраженность процессов

склерозирования в почечной паренхиме и позволяют выделить группы высокого риска по прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза у детей с пиелонефритом.

Выявлено, что повышение мочевого уровня KIM-1/Cr более 0,007 нг/мг до начала антибактериальной терапии, ассоциируется с риском развития 3-х и более очагов нефросклероза, диагностируемым по данным статической ДМСА-нефросцинтиграфии.

В седьмой главе представлена оценка эффективности различных схем антибактериальной и противорецидивной терапии у детей с пиелонефритом.

Установлено, что применение противорецидивной терапии, с учетом риска рецидивов, позволяет увеличить длительность периода без реинфицирования у детей с дебютом острого пиелонефрита и снизить частоту обострений у детей с ХВПН. Для ранжирования пациентов по степени риска рецидивирования ХВПН и дифференцированного подхода к определению частоты противорецидивной терапии рекомендуется проводить исследование мочевого уровня NGAL/Cr до начала антибактериальной терапии.

Восьмая глава посвящена изучению особенностей течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19.

В результате проведенного исследования у детей, перенесших COVID-19, выявлены клиничко-патогенетические особенности течения острого пиелонефрита. Для них характерна высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, высокие сывороточные уровни прокальцитонина, частая и выраженная гематурия, персистирующая протеинурия и высокий уровень мочевой экскреции NGAL. Подтверждено более выраженное повреждение паренхимы почек по сравнению с пациентами с острым пиелонефритом, но не болевших COVID-19. Обоснован комплекс обследования для пациентов с дебютом пиелонефрита, перенесших ранее COVID-19, для своевременной оценки риска формирования хронической болезни почек.

В главе «Заключение» автор обсуждает полученные результаты в сопоставлении с современными исследованиями отечественных и зарубежных

авторов. Представлены алгоритмы диагностики, тактики ведения и риска рецидивирования у детей с различными формами пиелонефрита.

Все поставленные задачи успешно решены в ходе научного исследования. Выводы диссертации являются логичными и обоснованными, полностью соответствуют цели и задачам работы, отражают основные ее положения. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Результаты работы имеют важное научное и практическое значение для педиатрии. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Еремеевой А.В. нет.

Во время изучения диссертации возникли следующие вопросы:

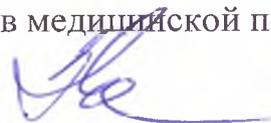
1. Проводилось ли исследование зависимости скорости прогрессирования до ХБП у детей с ПН, которые имели повышенный уровень КИМ-1/Cr, ассоциированный с наличием очагов нефросклероза?
2. Отличается ли схема терапии детей с ПН, перенесших COVID-19, по сравнению с детьми, не переносившими COVID-19?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Еремеевой Алины Владимировны на тему «Ранняя диагностика и прогнозирование течения пиелонефрита у детей в обосновании дифференцированной терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по созданию нового концептуального подхода направленного на прогнозирование течения, включая частоту рецидивирования и скорость прогрессирования почечного повреждения у детей с пиелонефритом, что позволило предложить индивидуальные программы диагностики, лечения и профилактики.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №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 доктора медицинских наук, а её автор – Еремеева Алина Владимировна заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук (14.01.08 –Педиатрия), профессор, заведующий нефрологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», заведующий кафедрой педиатрии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»



Н.З. Зокиров

Подпись Н.З. Зокирова заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» кандидат медицинских наук, доцент

почтовый адрес: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28; тел.: +7(499)725-44-40

E-mail: [info@fnkc-fmba.ru](mailto:info@fnkc-fmba.ru);

официальный сайт: [www.fnkc-fmba.ru](http://www.fnkc-fmba.ru)



О.О. Курзанцева

