ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Комаровой Ольги Викторовны на тему: «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия»

Диссертационная работа Комаровой О.В. посвящена определению закономерностей течения и прогрессирования хронической болезни почек в детском возрасте. Тема диссертационного исследования Комаровой О.В. представляется чрезвычайно актуальной в связи с большой распространенностью хронической патологии почек в детской популяции и необходимостью тщательного подбора эффективной превентивной терапии, направленной на замедление скорости ее прогрессирования до терминальной почечной недостаточности.

Для прогнозирования течения и исхода хронической почечной патологии и своевременного начала лечебных мероприятий крайне важной задачей является определение темпов прогрессирования нефропатий различного генеза, а также обнаружение наиболее значимых факторов риска неблагоприятного течения патологии. По современным литературным данным существует достаточно большой разброс значений скорости прогрессирования нефропатий иммунного и неиммунного генеза. Следует отметить, что и внедрение современных методов патогенетической и нефропротективной терапии может способствовать изменению течения тяжелых форм патологии у данной категории пациентов. В связи с этим правильный выбор варианта лечения и сроков его назначения становится важной задачей для определения стратегии ведения детей с хронической болезнью почек.

По современным представлениям, прогрессирование хронических заболеваний почек развивается вследствие сочетанного воздействия совокупности патологических факторов, приводящих к утрате функциональной ткани почек и разрастанию функционально неактивной

соединительной ткани. В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании молекулярных основ формирования нефросклероза. Однако, учитывая многогранность данных процессов, сложность ее регуляторных механизмов, крайне важным представляется продолжение изучения патофизиологических особенностей его развития, выполненное в настоящем исследовании.

В педиатрической практике также актуальной остается проблема адекватного контроля фильтрационной функции почек с целью оценки прогноза течения нефропатий и определения продолжительности и качества жизни ребенка. Цистатину С- альтернативному критерию оценки фильтрационной функции почек, посвящены зарубежные и немногочисленные отечественные работы. Проведенное в настоящей работе изучение диагностической ценности данного маркера при начальной стадии ХБП и нормальном уровне креатинина крови, а также в условиях приема нефротоксического иммуносупрессивного препарата циклоспорина А, является крайне важным для обоснования целесообразности внедрения данного диагностического метода в алгоритм обследования пациентов с патологий почек.

Актуальность исследования определила цель работы Комаровой О.В.- установление патофизиологических механизмов и способов оценки прогрессирования хронической болезни почек у детей для оптимизации единых подходов к терапевтической тактике, направленной на замедление темпов снижения почечных функций.

К основным результатам, представляющим научную новизну, следует отнести:

- установление универсальности воздействия клинических и молекулярных факторов на прогрессирование иммуноопосредованных и неиммунных нефропатий в детском возрасте.

- определение значения антипротеинурической и гипотензивной терапевтической стратегии для замедления прогрессирования ХБП иммунного и неиммуного генеза и повышения почечной выживаемости у детей.

- установление эффективности плановой фармакологической блокады ингибиторами АПФ при протеинурических формах неиммунных нефропатий для замедления прогрессирования патологии и повышения почечной выживаемости данной группы пациентов.

- обоснование высокой диагностической чувствительности определения Цистатина С в сыворотке для выявления нарушения фильтрационной функции почек при прогрессировании патологии почек, а также при использовании нефротоксического препарата циклоспорина А.

- выявление молекулярных индикаторов просклеротических процессов апоптоза, дисбаланса протеолитической активности экстрацеллюлярного матрикса и нарушения функции эндотелия

Практическая значимость диссертационной работы Комаровой О.В. состоит, прежде всего, в установлении частоты и скорости достижения необратимой стадии хронической болезни почек разной этиологии. Определены также универсальные факторы риска снижения СКФ (протеинурия и артериальная гипертензия) и, соответственно, эффективные медикаментозные методы снижения их проскеротического воздействия.

Установлены молекулярные факторы, влияющие на формирование нефросклероза- - повышение содержания в сыворотке растворимой формы Fas-рецептора, активатора рецепторного пути реализации апоптоза, тканевого ингибитора металлопротеиназ, регулирующего обмен внеклеточного матрикса, просклеротических агентов фибронектина, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β1.

Автореферат диссертации Комаровой О.В. «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей» отражает все основные положения диссертации и написан по стандартному плану.

Основу работы составило наблюдение за 290 детьми: в исследование включены 271 ребенок с хронической патологией почек и 19 детей без признаков поражения почек в возрасте от 5 до 17 лет. Были использованы современные клинические и лабораторные методы обследования.

Достаточный объем, современные адекватные методы исследования и корректная статистическая обработка данных позволили автору сформулировать убедительные и аргументированные выводы, которые целиком основаны на представленных в работе результатах, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, и адекватно отражают основные положения работы.

Прогностическая модель рисков прогрессирования хронической болезни почек у детей, разработанный автором по итогам исследования, обосновывает патофизиологическую значимость совокупности клинических и молекулярных биомаркеров развития нефросклероза у детей и подтверждает необходимость использования нефропротективной терапевтической тактики у детей с хронической болезнью почек.

Результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию. Они отражены в 60 публикациях в отечественной и зарубежной печати, включая 20 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных медицинских конгрессах в России и за рубежом.

В целом, диссертационная работа Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», является законченным научно-исследовательским трудом, в котором содержится решение актуальной для педиатрической нефрологии проблемы установления клинико-молекулярных критериев прогрессирования хронической болезни почек и адекватных терапевтических мер, способных

улучшать исход течения патологии. По актуальности, новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Комарова Ольга Викторовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия».

Заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская 2
8812 2951404
https://gpma.ru
ga_novik@mail.ru
доктор медицинских наук, профессор Новик Г.А.

«11» ноября 2014 г.

Личную подпись д.м.н., профессора Г.А.Новика заверяю



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Комаровой Ольги Викторовны на тему: «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия»

Диссертационная работа Комаровой О.В. посвящена актуальной проблеме нефрологии - ранней диагностике и профилактике прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) в детском возрасте. В настоящее время большое внимание специалисты уделяют именно совершенствованию диагностики хронической патологии почек. Этот интерес связан с потребностью раннего начала терапевтической коррекции основных проявлений почечной патологии с целью замедления темпов прогрессирования болезни до терминальной почечной недостаточности.

В то же время непосредственная возможность утраты функции почек при неблагоприятных формах патологии обосновывает необходимость адекватно оценить вероятность и риски развития исходов болезни, что особенно важно у детей. Применение единой концепции хронической болезни почек актуализирует методологические подходы к ведению такой группы пациентов.

Важной задачей детской нефрологии остается не только выявление структуры хронической болезни почек, но и установление закономерностей прогрессирования прогностически неблагоприятных нозологических форм поражения почек. Среди основных факторов риска прогрессирования ХБП рассматривают протеинурию и артериальную гипертензию. При этом следует отметить, что исследовательских работ по детальному анализу влияния длительности и степени выраженности данных клинических факторов в детском возрасте крайне мало.

Изучение патофизиологии развития и прогрессирования нефросклероза также имеет большое научно-практическое значение, так как раскрытие молекулярных процессов регулирования формирования склеротических изменений в почечной паренхиме дает основание для поиска новых мишеней антисклеротической терапии у пациентов с хронической патологией почек.

Поэтому цель работы Комаровой О.В.: установить патофизиологические механизмы и способы оценки прогрессирования хронической болезни почек у детей для оптимизации единых подходов к терапевтической тактике, направленной на замедление темпов снижения почечных функций, является весьма актуальной и важной проблемой детской нефрологии.

Для реализации решения актуальных, на современном этапе развития детской нефрологии, задач исследование Комаровой О.В. объединило два параллельных напрвления: ретроспективный анализ историй болезни для установления закономерностей скорости прогрессирования хронической болезни почек у детей и проспективное наблюдение за пациентами для выявления чувствительных клинико-молекулярных предикторов формирования нефросклероза.

Объем обследования достаточный (всего было обследовано 290 детей) для получения репрезантивных результатов.

На основании проведенного когортного исследования установлена частота и скорость достижения необратимой стадии хронической болезни почек разной этиологии у детей. Определены эффективные способы замедления развития нефросклероза – длительное проведение селективной патогенетической иммуносупрессивной и нефропротективной терапии, адекватная медикаментозная коррекция артериальной гипертензии.

В работе также выявлены значимые прогностические биологические критерии нарушения межклеточного взаимодействия, влияющие на прогрессирование иммуноопосредованных и неиммунных нефропатий в детском возрасте. К ним отнесены маркер рецепторного пути реализации

программированной гибели клеток, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ и просклеротические индукторы - фибронектин, моноцитарный хемоаттрактивный протеин -1 и ТФР- β1. Установлено также активное вовлечение факторов эндотелиальной дисфункции в патологический процесс развития нефросклероза.

Особый интерес представила разработанная прогностическая модель оценки вероятности снижения СКФ у детей с хронической патологией почек, объединяющая совокупность клинических, биохимических и терапевтических факторов. Крайне важным представляется наглядно продемонстрированная информативность лабораторного показателя цистатина С в качестве маркера фильтрационной функции почек и выявления нефротоксического эффекта циклоспорина А.

В работе Комаровой О.В. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Применены современные клинические и лабораторные методы обследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Даны ценные практические рекомендации.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 60 публикациях, 20 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научных форумах и конгрессах по педиатрии детской нефрологии. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

Таким образом, диссертационная работа Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей » является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на достаточном методическом уровне. В работе решена важная проблема детской нефрологии – определены клинические и молекулярные критерии прогрессирования хронической болезни почек и определена эффективная

терапевтическая стратегия замедления темпов ее прогрессирования. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную практическую значимость.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Комарова Ольга Викторовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия» .

Д.м.н., профессор Длин В.В.

заместитель директора по научной работе,
заведующий отделом наследственных и
приобретенных болезней почек, обособленного
структурного подразделения -Научно-
исследовательский клинический институт
педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

г.Москва 125412, ул.Талдомская д.2

8 (495) 488-30-00, vdlin@pedklin.ru

«24» ноября 2014 г.

Подпись профессора Длина В.В. заверяю

Подпись Длина В.В.
заверяю
Ученый секретарь,
кандидат мед. наук З.К. Землянская

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Комаровой Ольги Викторовны на тему: «Клинико-морфологические основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия»

Диссертационная работа Комаровой О.В., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Педиатрия», посвящена изучению течения наиболее неблагоприятных прогрессирующих вариантов нефропатий у детей. Актуальность выбранной темы исследования определяется нередкой встречаемостью резистентных к терапии прогностически неблагоприятных вариантов хронической болезни почек и необходимостью поиска эффективных методов лечения данной патологии у детей.

Необходимо отметить, что в доступной литературе крайне редко встречаются работы на основе долговременного наблюдения за детьми с хронической патологией почек. С этих позиций представленное исследование, основанное на многолетнем анализе, также имеет неоспоримые преимущества. По данным проведенного ретроспективного анализа автором с позиций доказательной медицины убедительно доказана необходимость дифференцированного назначения селективных иммуносупрессивных препаратов у детей с идиопатическим стероидрезистентным нефротическим синдромом в зависимости от морфологических изменений почечных структур. На протяжении длительных сроков наблюдения за детьми с протеинурическими формами неиммунных нефропатий установлен пролонгированный антисклеротический эффект ингибиторов АПФ, что вызвало особый научный и практический интерес.

Значимый аспект настоящей работы – проведенное автором научное изыскание, позволившее углубить представления о патогенетических основах формирования нефросклероза. Большой научный интерес представляет изучение молекулярных факторов прогрессирования хронической болезни почек. Повышение содержания в сыворотке крови маркеров апоптоза, выраженное повышение уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ подтверждает весомый вклад процессов клеточной гибели и нарушения баланса синтеза и протеолиза внеклеточного матрикса в развитии склеротических процессов почечной ткани. Гиперпродукция

просклеротических субстанций трансформирующего фактора роста β1, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 и фибронектина на всех стадиях хронической болезни почек документируют общую направленность регуляторных процессов формирования нефросклероза у детей, вне зависмости от патогенетической значимости первичного диагноза.

Несомненным достоинством работы является определение патогенетического вклада эндотелиальной дисфункции в прогрессирование нефропатий. Автором показано, что наиболее важным признаком является именно нарушение соотношения вазодилятирующих и вазоконстрикторных субстанций, регулирующих функции эндотелия.

Установленная диагностическая значимость определения цистатина С в сыворотке крови для оценки фильтрационной функции почек имеет большое значение для практического использования в педиатрии и детской нефрологии в частности.

Следует подчеркнуть, что впервые в нефрологии на основании комплексного исследования клинических, лабораторных и иммунологических показателей определены совокупные признаки хронической болезни почек в соответствии с ее стадиями.

Автореферат диссертации Комаровой О.В. на тему «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей» написан по традиционному плану и отражает основные положения диссертации. В работе Комаровой О.В. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Дана исчерпывающая клиническая характеристика пациентов, скрупулезно и методично описаны клинические и лабораторные методы обследования, для обработки результатов использованы современные методы биомедицинской статистики. Выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Практические рекомендации написаны подробно и являются закономерным итогом проведенной научно-исследовательской работы.

Комаровой О.В. удалось всесторонне отразить основные материалы диссертационного исследования в 60 публикациях, 20 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и

международных научных педиатрических форумах и конгрессах. Автореферат написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается, хорошо структурирован.

В целом, диссертационная работа Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном и современном методическом уровне. В работе решена важная для детской нефрологии проблема по усовершенствованию диагностики и лечения хронической болезни почек в детском возрасте с целью снижения рисков прогрессирования нефросклеротических процессов. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научно-практическую значимость. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Комарова Ольга Викторовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия».

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской педиатрии №1 педиатрического факультета
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России _____ Т.В. Казюкова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.
Тел.: +7 (495) 343-03-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru

«24» ноября 2014 г.

Подпись профессора Т.В. Казюковой заверяю:
Ученый секретарь ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
профессор _____ А.Г. Максина

«24» ноября 2014 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - «Педиатрия»

Работа выполнена в Государственном медицинском учреждении – Научном центре здоровья детей при научном консультировании профессора Алексея Николаевича Цыгина.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнения. Хронические нефропатии достаточно широко представлены в детской популяции и нередко имеют прогрессирующее течение, приводя к развитию хронической почечной недостаточности или хронической болезни почек 3-5 стадий. Термин хронической болезни почек (ХБП) достаточно прочно укрепляется в отечественной нефрологии, однако, практически отсутствуют данные о темпах прогрессирования ХБП различной этиологии у детей. Кроме того мало работ по факторам риска прогрессирования ХБП в детском возрасте. Изучение факторов и темпов прогрессирования ХБП у детей позволит оценить прогноз и планировать заместительную почечную терапию. Важным является также выбор наиболее значимых маркеров формирования нефросклероза на основе исследования различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса, хемокинов, факторов эндотелиальной дисфункции, то есть тех компонентов, которые определяют патогенетическую основу прогрессирования ХБП. В качестве дополнительного и/или альтернативного маркера оценки функции фильтрации почек в последние годы используется цистатин С. Имеются работы, указывающие на повышение цистатина С в крови до начала подъема креатинина при токсическом поражении почек. Более подробное исследование в этом направлении позволит раньше диагностировать токсическое, в том числе и лекарственное повреждение почек. Замедление темпов прогрессирования ХБП возможно при применении нефропротективной терапии. Однако до настоящего времени четко не представлены показания для начала применения ингибиторов АПФ при ХБП у детей различной этиологии.
Работа Комаровой О.В. посвящена актуальной проблеме в педиатрии - оптимизации лечения и исхода хронической болезни почек у детей.

Автор определил четкие позиции педиатра в отношении терминологии хронической болезни почек. Установлены клинические критерии необратимой стадии ХБП у детей. Автор изучила широкий спектр клинических и молекулярных показателей у пациентов с иммунными и неиммунными нефропатиями и выделены наиболее значимые факторы их

прогрессирования. Установлено прогностическое значение различной степени протеинурии при неиммунных нефропатиях, впервые доказано замедление их прогрессирования при раннем назначении ингибиторов АПФ. Прогрессирование нефротического синдрома, как доказано в работе, связано с достижением ремиссии, то есть эффективности иммуносупрессивной терапии. При изучении молекулярных факторов, участвующих в склеротических процессах, автор доказала патофизиологическое единство процессов прогрессирования при различной патологии почек у детей.
Подтверждено диагностическое значение цистатина С для нарушения фильтрационной функции почек, а также нефротоксического действия циклоспорина А. На основании анализа многих клинических и молекулярных показателей разработана прогностическая модель для прогрессирования хронической болезни почек у детей.
Положения, выносимые на защиту, полно раскрывают основной алгоритм проведенного диссертантом исследования.

Практическая значимость работы определяется тем, что автор выявила факторы риска неблагоприятного прогноза хронической болезни почек у детей как иммунного так и неиммунного генеза. Для практического использования крайне важной составляющей явились предложения соискателем способов замедления прогрессирования нефросклероза при ХБП у детей. Для педиатров также предложено использование с диагностической целью такого маркера, как цистатин. В качестве значимых прогностических маркеров при ХБП у детей рекомендовано исследование определенных показателей апоптоза, обмена внеклеточного матрикса, просклеротических хемокинов.

Изложенный материал соответствует поставленной цели и задачам диссертационного исследования. Объем выполненной работы, математическая обработка полученных результатов подтверждают достоверность научных выводов. По материалам диссертации опубликованы 60 работ, в том числе 20 - в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Результаты диссертационного исследования широко представлены на конференциях международного, Российского и регионального уровней, внедрены в практическое здравоохранение.

Таким образом, диссертационное исследование Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы в области педиатрии – оптимизации лечения и исхода хронической болезни почек у детей. По объему и качеству проведенных исследований, научной новизне,

практической значимости диссертационная работа Комаровой О.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Заведующая кафедрой госпитальной
и поликлинической педиатрии
ГБОУ ВПО ВГМА им.Н.Н.Бурденко
Минздрава России
д.м.н., профессор Т.Л.Настаушева

Подпись профессора Настаушевой Татьяны
Леонидовны
Заверяю
Начальник управления кадров С.И.Скорынин

Адрес: 394036 г.Воронеж
ул.Студенческая, д.10.
Тел.: (473) 259-38-05

20.11.2014