«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ГБОУ ВПО
«Московский государственный
Медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
к.м.н. Е.А. Вольская
12. 11. 2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости 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».

Актуальность темы

Диссертация посвящена изучению способов оценки прогрессирования хронической болезни почек у детей, а также совершенствованию терапевтической тактики для замедления темпов снижения почечной функции. В современной литературе неоднозначно трактуются клинико-лабораторные признаки течения нефропатий. В частности, несмотря на достоверное значение протеинурии и артериальной гипертензии в определении прогноза заболевания, до сих пор не определены их количественные критерии.

На современном этапе развития нефрологии выявление наиболее чувствительных маркеров снижения фильтрационной функции почек является важнейшей диагностической задачей для адекватного выявления почечного повреждения. Нефросклероз является морфологической основой

прогрессирования хронических заболеваний почек и его формирование обеспечивается реализации множества взаимосвязанных молекулярных процессов, происходящих на клеточном уровне. В связи с этим актуальным остается выявление новых аспектов регуляции просклеротических изменений при хронической патологии почек и установление информативных показателей, отражающих как индукцию, так и замедление развития нефросклероза. В доступной литературе крайне редко встречаются работы на основе долговременного наблюдения за детьми с нефропатиями, и с этих позиций представленная диссертация имеет неоспоримые преимущества, так как основана на многолетнем анализе. Применение единой концепции «хронической болезни почек» и, соответственно, унифицированных подходов к выявлению хронического почечного повреждения позволяет на современном уровне устанавливать общие закономерности появления, развития и прогрессирования патологии почек.

Актуальность проблемы прогрессирования хронических заболеваний почек определяется резким снижением продолжительности и качества жизни пациентов, высоким уровнем летальности, а также необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии.

Таким образом, клиническое и патофизиологическое обоснование правомочности использования концепции «хронической болезни почек» у детей, которому посвящена диссертационная работа Комаровой О.В., актуализирует современные достижения в понимании патофизиологических процессов развития и прогрессирования нефропатий в детском возрасте, а также позволяет определить наиболее эффективные превентивные терапевтические мероприятия для пациентов с хронической болезнью почек.

Научная новизна работы

Впервые на репрезентативной выборке пациентов детского возраста проведен анализ комплекса клинических и молекулярных факторов прогрессирования хронической болезни почек. Впервые на основании комплексного исследования клинических, лабораторных и иммунологических

показателей определены совокупные признаки хронической болезни почек в зависимости от ее стадии.

По данным автора, который следует признать приоритетными, именно степень протеинурии влияет на скорость достижения "необратимой" нефропатии. Однако у детей с неимунными нефропатиями нефросклероз прогрессировал при более низкой протеинурии. Более низкие темпы прогрессирования нефросклероза при неимунных нефропатиях, установленные автором, сочетаются с низкой протеинурией, отсутствием артериальной гипертензии в большинстве случаев, что указывает на патогенетическую значимость диагноза в определении прогноза болезни, имея ввиду отсутствие явной связи степени протеинурии и артериальной гипертензии с прогрессированием данных вариантов ХБП.

На основе многолетнего ретроспективного анализа достоверно документирована необходимость дифференцированного назначения селективных иммунодепрессантов в зависимости от морфологии гломерулонефрита, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при неимунной патологии. Впервые установлено, что при достижении ремиссии фокально-сегментарного гломерулосклероза в условиях терапии циклоспорином А и мембранопролиферативного гломерулонефрита при лечении мофетила микофенолатом в 100% случаев отсутствует снижение СКФ через три, пять и семь лет от дебюта болезни.

В работе доказана целесообразность раннего назначения ингибиторов АПФ у детей с неиммунными нефропатиями не только с гипотензивной, но и антипротеинурической целью. Установлено, что данная нефропротективная терапия значимо уменьшает скорость прогрессирования патологии как при протеинурии более 1 г/сут, так и при протеинурии менее 1г/сут. Впервые продемонстрирована более высокая почечная выживаемость у детей с неиммунными нефропатиями в условиях приема ингибиторов АПФ в сравнении со средними показателями во всей группе детей с данной патологией: через 5 лет -95% и 80%, через 7 лет - 90% и 70% соответственно.

На основании комплексного изучения молекулярных маркеров рецепторного и митохондриального путей реализации апоптоза, регуляторов состояния внеклеточного матрикса - матриксных металлопротеиназ и их ингибитора, просклеротических молекулярных индукторов и показателей эндотелиальной дисфункции, тесно взаимосвязанных между собой, доказано единонаправленность патофизиологических процессов прогрессирования иммуноопосредованной и неиммунной почечной патологии у детей.

Обоснована диагностическая значимость цистатина С как высокочувствительного предиктора снижения фильтрационной функции почек. Показано также, что цистатин С является достоверным критерием нефротоксического действия циклоспорина А у детей с нефротическим синдромом.

Предложена уникальная модель оценки риска снижения СКФ по совокупности клинических (уровень протеинурии, артериальной гипертензии и гемоглобина крови), молекулярных (гиперпродукция фибронектина, ингибитора активатора плазминогена-1-АГ, тканевого ингибитора протеиназ-1, моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1) и терапевтических (отсутствие нефропротективной терапии) критериев прогрессирования хронической почечной патологии.

Описанные в экспериментальных исследованиях нарушения соотношения протеиназ и их ингибиторов впервые нашло подтверждение в клинической нефрологии. Особую роль здесь сыграло нарастание тканевого ингибитора металлопротеиназы. Обнаруженный автором дискорданс отсутствовал при "неимунных" нефропатиях. Автором установлен патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции в прогрессирование нефропатий, наиболее важным признаком которой, что впервые установлено диссертантом, является именно снижение соотношения оксида азота и эндотелина-1, т.е. вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, а в клиническом отношении - артериальная гипертензия.

Практическая значимость работы

Полученные в работе результаты позволяют определить, что основными методами замедления прогрессирования хронической болезни почек как иммунного, так и неиммуного генеза в детском возрасте и, соответственно, повышения почечной выживаемости является антипротеинурическая и гипотензивная терапевтическая стратегия. У пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом необходимо проведение патогенетической терапии селективными иммуносупрессантами в зависимости от морфологического варианта поражения почек и адекватной медикаментозной коррекции артериальной гипертензии. Плановая фармакологическая блокада АПФ при неиммунных нефропатиях не только с гипотензивной, но и с антипротеинурической целью обеспечивает значимое замедление прогрессирования патологии и повышает почечную выживаемость у данной группы пациентов.

Молекулярные индикаторы просклеротических процессов в почке, таких как апоптоз, снижение протеолитической активности экстрацеллюлярного матрикса, нарушение функции эндотелия, отражают механизмы формирования нефросклероза у детей и могут быть использованы в качестве прогностических критериев развития данного процесса.

На основании ретроспективных и проспективных исследований определены показатели тяжелых вариантов нефропатий. Особенно это касается клинических параметров: степени протеинурии, артериальной гипертензии. В этих случаях (при стойкой протеинурии более 3г/л и/или артериальной гипертензии любой степени выраженности) необходима более агрессивная терапия, которая должна назначаться дифференцированно в зависимости от морфологического повреждения почек: при выраженном гломерулосклерозе - циклоспорин А, при пролиферативных изменениях - мофетил микофенолат. Значение этих рекомендаций трудно переоценить в условиях современной российской практики.

Важным практическим достижением данной работы является доказательная рекомендация по использованию ингибиторов АПФ для снижения темпов нефросклероза независимо от наличия артериальной гипертензии, в том числе у пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек. Целесообразно включение в спектр рутинного клинико-лабораторного обследования пациентов с патологией почек исследование содержания в крови цистатина С- высокочувствительного маркера снижения фильтрационной функции почек. Прогностически значимым пороговым значением, отражающим нарушение фильтрационной функции почек, является уровень цистатина С более 1288 нг/мл.

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация включает 229 страниц основного машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, пяти глав с описанием собственных наблюдений, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 80 отечественных и 321 иностранных источника. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 25 рисунками.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления о распространенности, методах диагностики и механизмах прогрессирования хронической болезни почек.

В главе материалы и методы исследования представлена общая характеристика изучаемой группы пациентов и принципы исследования. Анализ результатов собственных исследований проведен корректно, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Представлены рекомендации для практического здравоохранения.

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» в нефрологическом отделении НИИ педиатрии Центра. В исследование включено достаточное число наблюдений - обследовано 290 детей.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном участии в получении исходных данных (сбор первичного материала, непосредственное ведение и курация больных), в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, в подготовке публикаций по выполненной работе. Первичный материал собран и проанализирован автором самостоятельно.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 60 публикациях, в том числе в 20 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций.

Результаты проведенного исследования успешно внедрены в практическую деятельность нефрологического отделения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». Основные положения диссертационной работы неоднократно были доложены на национальных и международных конгрессах и конференциях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров и нефрологов.

Заключение

Диссертационная работа Комаровой Ольги Викторовны «Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей», выполненная под руководством д.м.н., профессора А.Н. Цыгина является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы — научно обоснована клиническая и патофизиологическая общность прогрессирования иммунной и неиммунной патологии у детей, определяющая диагностическую и прогностическую целесообразность использования концепции «хронической болезни почек» в детской нефрологии.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, полностью соответствует квалификационным 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 ее автор Комарова Ольга Викторовна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв на диссертацию Комаровой О.В. обсужден на заседании кафедры педиатрии 10.11.14., протокол № 13.

Зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор О.В. Зайцева
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел. 8 (495) 609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись профессора О.В. Зайцевой заверяю:
Ученый секретарь ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
д.м.н., профессор Ю.А. Васюк