ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Чугуновой Ольги Леонидовны на диссертационную работу Цинцадзе Беллы Джемалиевны на тему «Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Данная работа Цинцадзе Б.Д. посвящена актуальной проблеме педиатрии и медицине в целом - оценке функционального состояния почек у новорожденных детей, а именно у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении на разных гестационных сроках, учитывая трудность оценки функции почек у данной категории детей в связи с морфологической незрелостью почек. Общепринятые формулы для подсчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей до 2-летнего возраста имеют большие погрешности (в частности, формула Шварца). Тем не менее, именно своевременная диагностика нарушений функции почек у детей, в первую очередь, недоношенных, позволяет провести терапевтическую коррекцию, исключить нефротоксичные препараты и профилактировать развитие строго повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП). Для того, чтобы определить патологию, необходимо установить норму в оценке функционального состояния почек.

На современном этапе общепринятые критерии нормального функционирования почек у недоношенных детей в раннем возрасте не разработаны, однако опубликованы исследования, показавшие влияние

недоношенности на функцию почек в последующие периоды жизни.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Цинцадзе Б.Д. на тему «Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными» является актуальной для врачей разных специальностей: педиатров, неонатологов, нефрологов.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Изучение функционального состояния почек у недоношенных новорожденных с различной массой тела и гестационным возрастом при рождении без явных почечных заболеваний, таких как врожденные аномалии обструктивного или гипопластического характера, без острого воспалительного заболевания почек, без артериальной гипертензии и протеинурии, имеет теоретическую и практическую значимость. В своей работе Цинцадзе Б.Д. отражает те аспекты, которые ранее не были представлены в литературе, касающиеся состояния здоровья детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массы тела (ОНМТ) .

Впервые у детей раннего возраста (от рождения до 3х лет) с разной степенью доношенности изучена зависимость уровней креатинина и СКФ, рассчитанной на его основе, цистатина С и СКФ, рассчитанной на его основе, липокалина-2 сыворотки крови от гестационного возраста и массы тела при рождении. Впервые изучена динамика функционального состояния почек у детей с ЭНМТ и ОНМТ в раннем возрате на основе полученных параметров.

Исследование в сыворотке крови биомаркеров почечного повреждения, таких как цистатин С, позволяет определить функциональное состояние почек у глубоко недоношенных пациентов, учитывая дефицит мышечной массы.

На основании сопоставления клинико-анамнестических данных разработаны и внедрены в педиатрическую практику методы оценки функционального состояния почек, основанные на исследовании уровня сывороточного цистатин С у новорожденных недоношенных детей.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов исследования

Автором диссертационной работы сформулирована цель исследования, направленная на определение зависимости функционального состояния почек от массы тела при рождении и гестационного возраста у детей раннего возраста.

Достижению цели исследования способствуют четко сформулированные задачи исследования. Для решения поставленных задач использованы современные методы обследования и адекватная статистическая обработка.

Диссертационное исследования Цинцадзе Б.Д. выполнено на высоком методическом уровне в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами. Работа выполнена в дизайне ретроспективно-проспективного обсервационного исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом выборки (334 пациента в ретроспективном исследовании и 237 в проспективном исследовании) с использованием современных методов статистического анализа. Полученные результаты исследования указывают на высокую научную и практическую значимость работы.

Основные положения диссертации отражены в 7 публикациях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 из которых входит в международную базу цитирования данных SCOPUS. Материалы диссертационного исследования широко обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Автор диссертационной работы на основании проведенного исследования представила убедительные данные, что у детей, рожденных с ЭНМТ при рождении, а также со значимым дефицитом мышечной массы при госпитализации, следует предпочесть определение почечной функции по показателям цистатина С. Учитывая малое количество действующих нефронов, что приводит к более низким значениям СКФ у детей, рожденных с ЭНМТ, им уже на втором году жизни необходим регулярный контроль почечной функции и рассмотрение вопроса о применении нефропротективных методик.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования внедрены в научную и клиническую работу отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и педиатрического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Конкретные пути использования результатов исследования планируются в области педиатрии, неонатологии, и при обучении студентов, ординаторов и аспирантов в медицинских ВУЗах, а также – врачей на кафедрах последипломного образования.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Цинцадзе Б.Д. построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, 3 глав с описанием результатов собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, написана стилистически

грамотно, проиллюстрирована 15 рисунками и 33 таблицами. Библиографический список включает 175 источников, из них 146 – зарубежных, 29 – отечественных.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в этом разделе сформулированы цель и задачи работы, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение диссертационного исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, содержащий материалы как отечественных, так и зарубежных источников по данной проблеме, а именно оценке функционального состояния почек у недоношенных новорожденных с различным гестационным возрастом и массой тела при рождении.

Во второй главе диссертации представлен дизайн исследования, критерии включения в исследование и критерии невключения пациентов с подробным описанием методик проведения исследования. В работе использовалась ретроспективная оценка медицинской документации (n=334) и проспективное наблюдение за 237 педиатрическими пациентами с последствием перинатального поражения центральной нервной системы. Возраст детей составлял от 1 месяца до 1,5 лет. Из 334 исследуемых детей количество мальчиков составляло 211, девочек 123. Минимальный гестационный возраст составил 23 недели, максимальный – 36 недель и 6 дней. В группу сравнения входило 115 детей. Минимальный гестационный возраст составил 37 недель, максимальный – 42 недели. При этом использовались методики описания и учета клинико-анамнестических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результаты анкетирования родителей пациентов. В проспективном исследовании проведен анализ уровня креатинина крови, СКФ, рассчитанной на основе креатинина, цистатина С, СКФ, рассчитанной на основе цистатина С, и липокалина у детей в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и StatTech v. 2.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии с представленным дизайном, обеспечивает решение поставленных целей и задач.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, посвященных определению зависимости уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на его основе от массы тела и гестационного возраста при рождении, у детей раннего возраста с различной степенью недоношенности при ретроспективном и проспективном анализах.

Четвертая глава содержит результаты исследования биомаркеров, таких как, цистатин С и липокалин с проведенной оценкой зависимости данных показателей от массы тела и гестационного возраста при рождении.

Пятая глава представляет собой корреляционный анализ различных неинвазионных методов, оценивающих функциональное состояние почек, проведенных в данном исследовании.

В шестой главе представлено сравнение полученных результатов с литературными данными, содержатся ответы на поставленные вопросы.

Выводы логичны, основываются на достаточном количестве фактического материала, полностью отражают результаты работы и соответствуют поставленным цели и задачам. Основные выводы: 1) Сывороточный липокалин (NGAL) у детей раннего возраста не зависит от возраста, массы тела при рождении, гестационного возраста, не коррелирует с показателями скорости клубочковой фильтрации, таким образом, его использование для оценки почечной функции нецелесообразно и его следует расценивать только как маркер острого повреждения почек; 2) Детям с экстремально низкой массой тела в возрасте до года и очень низкой массой тела в возрасте до 6 месяцев свойственна более низкая концентрация сывороточного креатинина по сравнению с доношенными детьми за счет

дефицита мышечной массы, что может вести к невалидности у них формулы скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основе креатинина; 3) Креатинин и цистатин С, используемые для расчета скорости клубочковой фильтрации по соответствующим формулам, в равной степени информативны, однако в ранний возрастной период у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, предпочтение следует отдать цистатину С.

Автореферат и опубликованные работы полностью передают содержание проведенного исследования и его результаты.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Выявляли ли Вы при наблюдении в катамнезе у недоношенных с поражением ЦНС, вошедших в основную группу, протеинурию, артериальную гипертензию, ослабление кровотока по данным допплерографии сосудов почек? Если да – то в каком проценте случаев и чем Вы это можете объяснить (если на момент исследования патологии почек у них не наблюдалось);
2. Что Вы включаете в понятие «нефропротективная терапия»? Если ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), то с какого возраста (срок гестации) Вы предлагаете их применять, как длительно и какие показания к назначению нефропротективной терапии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Цинцадзе Беллы Джемалиевны «Функциональное состояние почек у детей раннего возраста, родившихся недоношенными» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, содержащую решение важной педиатрической научной задачи по совершенствованию различных методов определения функционального состояния почек. Диссертационная работа посвящена изучению функционального состояния почек у недоношенных детей с различными сроками гестации и массой тела при рождении, а также определению факторов, влияющих на функцию почек в разных возрастных группах. Данные, полученные в результате исследования, имеют важное научно-практическое значение и позволяют разработать новые к профилактике и лечению заболеваний почек.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.01.2023г. №101), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Цинцадзе Белла Джемалиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
им. академика В.А. Таболина педиатрического
факультета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.08 Педиатрия)
профессор Чугунова Ольга Леонидовна

Подпись д.м.н., профессора Чугуновой О.Л. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7(495) 434-14-22, +7 (495) 434-03-29, эл. почта: rsmu@rsmu.ru

«04» июня 2023 г.