

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., доцент
К.Б. Мирзаев
2024 г.

« 27 »

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку обусловлена необходимостью повышения эффективности ранней диагностики вторичных нефропатий у детей при ревматических заболеваниях. Раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности. Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями - актуальная проблема педиатрической нефрологии, что связано с ростом частоты заболеваний, тяжестью течения с формированием полиорганного поражения и высоким риском формирования хронической болезни почек в исходе заболевания. В настоящее время исследователями рассматривается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ревматических заболеваний и реализации их осложнений. Оценка функции эндотелия приобретает важное диагностическое значение для своевременной реализации превентивных мероприятий с целью предотвращения формирования и прогрессирования вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Кроме этого, в последние годы широко обсуждается роль генетической

предрасположенности к почечной патологии у детей с ревматическими заболеваниями. В современных научных исследованиях активно обсуждается влияние идентифицированных генов-кандидатов и их мутаций на возникновение вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями. Однако ассоциация полиморфизма генов и особенностей течения заболевания, выраженности его осложнений изучены недостаточно, в связи с чем дальнейшие исследования клинического значения генов иммуно-воспалительного ответа представляются перспективными. Изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит дополнить представления о патогенезе заболеваний, назначить персонализированную терапию, основанную на генетических особенностях пациента.

Цель настоящего исследования: повысить эффективность ранней диагностики вторичных нефропатий у детей при ревматических заболеваниях.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы АААА-А20-120111290055-7.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов заключается в том, что впервые представлена сравнительная характеристика полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) у детей с нефропатиями при различных ревматических заболеваниях. Определены клинические особенности вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Научно доказано, что эндотелиальная дисфункция при формировании нефропатий с ревматическими заболеваниями у детей характеризуется

повышением уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста β в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче. Выявленная связь между клиническими проявлениями нефропатий при ревматических заболеваниях и патогенетическими факторами эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) и распределением частот генотипов и аллелей по изученному локусу генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) позволила научно обосновать использование ранних маркеров повреждения почек и установить дополнительные критерии для ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Разработаны дополнительные критерии и алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций основана на достаточном объеме клинического материала, современных методов исследования и статистической обработке данных с использованием критериев доказательной медицины.

Основные положения исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах: на 53rd Annual Meeting of ESPN, 2021 г. (Амстердам, Нидерланды); 54th ESPN Annual Scientific Meeting of The ESPN, 2022 г. (Любляна, Словения); XXI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2022 г. (Москва); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 2023 г. (Москва); Международном молодёжном форуме «Неделя науки – 2021», 2021 г. (Ставрополь); II Международной онлайн-конференции студентов и молодых учёных, посвящённой 30-летию независимости Республики Казахстан, «От опыта к проекту», 2021 г. (Казахстан); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые учёные – медицине» SIMS 2021: Samara International Medical Science, 2021 г. (Самара); VIII Всероссийском научно-образовательном

форуме с международным участием по вопросам педиатрии «Детский врач. Инновации. Наука. Практика», 2021 г. (Самара); X Международном молодёжном научном медицинском форуме «Белые цветы», посвящённом 150-летию С. С. Зимницкого, 2023 г. (Казань); V Международном молодёжном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», 2021 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые учёные – науке и практике XXI века», 2022–2023 гг. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции «Здоровый ребёнок – здоровая нация: достижения и новые инновационные возможности», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Трудный диагноз в педиатрии», 2022 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвящённой Всемирному дню почки, 2023 г. (Оренбург); Научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия», 2023 г. (Оренбург); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии XXI века», посвящённой 50-летию кафедры факультетской педиатрии ОрГМУ и открытию ГАУЗ «ОДКБ» г. Оренбурга, 2023 г. (Оренбург).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (из них 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Полученные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования, логично вытекающих из поставленных задач. Результаты исследования, изложенные в диссертации, имеют практическую значимость и внедрены в практическое

здравоохранение. Выносимые на защиту положения обоснованы и отражены в научной новизне диссертационного исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Выполненное Г.К. Карымовой диссертационное исследование имеет большое прикладное значение для практического здравоохранения. Научно-практическая значимость заключается в том, что на основе комплексного анализа клинических и параклинических показателей, функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста β) и генетических маркеров фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) создан алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями, рекомендованный в работе врачей-ревматологов, нефрологов, позволяющий с вероятностью 85 % верифицировать поражение почек при ревматических заболеваниях и выявить группы детей высокого риска по формированию вторичных нефропатий.

По результатам исследования разработано информационно-методическое письмо федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России) и Министерством здравоохранения Оренбургской области «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями» (Оренбург, 2023). Подана заявка на регистрацию изобретения «Способ диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» (получена приоритетная справка № 2023128359 от 30.10.23 г.). Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023669670 от 19.09.23 г. «Прогнозирование риска патологии почек у детей с диффузными болезнями соединительной ткани», № 2024615446 от 07.03.24 г. «Калькулятор расчёта вероятности формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями».

Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, ГАУЗ «ОДКБ», Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России для диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Ряд теоретических положений и практических рекомендаций включены и используются в лекционном курсе и практических занятиях для обучающихся на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов. Основные результаты диссертации, практические рекомендации, полученные в ходе выполнения диссертационной работы Г.К. Карымовой рекомендуется внедрять в лечебно-диагностическую работу врачей-педиатров, нефрологов, ревматологов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе для студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-нефрологов.

Оценка содержания диссертации. Структура и содержание диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ. Диссертация изложена на 150 страницах, состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трёх глав собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего 219 источников, в том числе 3 – законодательных материалов, 93 работы отечественных и 123 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 20 рисунками и содержит 24 таблицы.

Обзор литературы написан грамотно, приводятся данные о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе поражения почек при ревматических заболеваниях. Описаны современные данные о характеристике полиморфизма изученных до настоящего времени генов, вовлеченных в патогенез формирования нефропатий. В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика обследованных детей с ревматическими заболеваниями, материалы и методы диссертационного исследования, дизайн исследования, группы пациентов со вторичным

поражением почек при ревматических заболеваниях и пациентов с ревматическими заболеваниями без поражения почек, сформированы четкие критерии включения и критерии исключения пациентов из исследования, изложены все применяемые методики, включая лабораторные и инструментальные методы исследования, дана характеристика статистической обработки данных. Результаты собственных исследований представлены четко, хорошо иллюстрированы и структурированы. Дана оценка клиничко-параclinical данным пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях. Проведен сравнительный анализ показателей функции эндотелия и цитокинового статуса в сравниваемых группах пациентов. Установлено, что у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях статистически значимо отмечается повышение уровня показателей эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β в крови и моче, гомоцистеина в моче по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек. Представлен анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту генов MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G, который выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов. Установлено, что частота гомозиготного по мутантному аллелю генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G достоверно чаще отмечалась у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях по сравнению с детьми с ревматическими заболеваниями без поражения почек. Автором представлены результаты корреляционного анализа. На основании проведенного анализа установлена высокая взаимосвязь полиморфных вариантов генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями с показателями СКФ, МАУ, параметрами внутрипочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией, высокая взаимосвязь показателей функционального состояния почек в виде повышения МАУ,

снижения СКФ, снижения параметров внутрпочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровнем провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче, что позволяет рассматривать данные показатели как маркеры почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями. Автором проведен факторный анализ, в результате которого выделены ведущие факторы, влияющие на формирование патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями. Результаты проведенного регрессионного анализа позволили разработать алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Сравнительный анализ собственных результатов исследований в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных исследователей позволил научно обосновать выводы и рекомендации.

Заключение

Диссертационная работа Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей, имеющей существенное значение для современной педиатрии и нефрологии. Принципиальных замечаний по работе нет. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции постановления Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а ее автор Карымова Г. К., заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 14 от «22» мая 2024 г.).

«Согласен на обработку моих персональных данных»

Доктор медицинских наук
профессор, заведующий кафедрой педиатрии
им. академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
(3.1.21. Педиатрия)



Захарова Ирина Николаевна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущего учреждения

Мирзаев Карин Бадавиевич - доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

«Согласен на обработку персональных данных»



Подпись д.м.н., профессора, Захаровой Ирины Николаевны, д.м.н., доцента Мирзаева Карина Бадавиевича удостоверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Чоботарёва Татьяна Александровна

« 27 » мая 2024г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmaro@rmaro.ru