

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующего кафедрой педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Летинова Гаджи Муталибовича на диссертацию Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Актуальность диссертационного исследования 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, обусловлена ростом частоты поражений почек, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, имеющих медико-социальное значение в связи со склонностью к прогрессирующему течению с развитием хронической почечной недостаточности уже в детском возрасте, снижением качества жизни и инвалидизацией пациентов и необходимостью оптимизации их ранней диагностики. Необходимость оптимизации раннего выявления нефропатий при ревматических заболеваниях акцентирует внимание на важности поиска новых подходов к диагностике, которые способствуют снижению риска высокой заболеваемости и смертности от почечной патологии, ассоциированной с ревматическими заболеваниями.

Не смотря на доступность и возможности многих диагностических методов исследования, раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности.

Актуальной проблемой современной медицины является изучение эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса при различных заболеваниях, которые в настоящее время рассматриваются как ключевое

звено в патогенезе микрососудистых изменений при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями.

На современном этапе, наряду с патогенетическими и клинико - параклиническими предикторами развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях обсуждаются генетические особенности пациентов, поскольку носительство значимых полиморфных аллелей генов способно влиять на течение заболевания, развитие осложнений. В связи с этим, оценка взаимосвязи аллельного полиморфизма генов с клинико – параклиническими вариантами патологии у детей с ревматическими заболеваниями актуальна.

Вместе с тем, роль генетических и клинико-патогенетических факторов при вторичных нефропатиях при ревматических заболеваниях у детей до настоящего времени изучена недостаточно.

С этих позиций исследование Карымовой Гузель Корганбековны по выявлению взаимосвязи генетических и патогенетических факторов с клинико – параклиническими параметрами и клиническим значением полиморфных аллелей генов эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса в качестве маркеров диагностики и прогнозирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей является актуальным.

В диссертационной работе Г.К. Карымовой поставлена цель – повысить эффективность ранней диагностики вторичных нефропатий у детей при ревматических заболеваниях.

### **НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Результаты диссертационной работы Г.К. Карымовой имеют научную новизну, теоретическое и практическое значение, которое определяется тем,

что впервые в Оренбургском регионе дана сравнительная характеристика полиморфизма генов у детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях. Автором проведена оценка клинических особенностей различных вариантов нефропатий при ревматических заболеваниях у детей на основании оценки генетических, патогенетических и клинико - параклинических параметров.

Карымовой Г.К. приведены доказательства, что формирование нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями характеризуется повышением уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче.

В результате проведенного исследования автором выявлена связь между клиническими проявлениями поражения почек при ревматических заболеваниях и патогенетическими факторами эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) и распределением частот генотипов и аллелей по изученному локусу генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G), что позволило научно обосновать ранние маркеры нефропатий и установить дополнительные критерии для ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей, а также разработать алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

### **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ, ВОЗМОЖНЫЕ КОНКРЕТНЫЕ ПУТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

Результаты диссертационного исследования следует оценить как серьезный вклад в науку и практику. Научно-практическая значимость диссертационной работы Карымовой Гузель Корганбековны обусловлена расширением представлений о клинико-параклинических и генетических

особенностях вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей. Установлено, что показатели уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче являются патогенетическими факторами формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями, что дает основание использовать их в качестве маркеров раннего поражения почек с целью повышения эффективности ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях. Для решения этой цели автором создан алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями на основе комплексного анализа клинических и параклинических показателей, функции эндотелия (эндотелин-1, гомоцистеин, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) и генетических маркеров фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G). Данный алгоритм рекомендован в работе врачей-ревматологов, -нефрологов и позволяет с вероятностью 85 % верифицировать поражение почек при ревматических заболеваниях, что дает возможность выявлять группы детей высокого риска по формированию вторичных нефропатий.

Для практического здравоохранения автором разработано информационно-методическое письмо «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.). Разработаны программы для ЭВМ «Прогнозирование риска патологии почек у детей с диффузными болезнями соединительной ткани» (получено свидетельство о государственной регистрации № 2023669670 от 19.09.23 г.), «Калькулятор расчёта вероятности формирования нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями» (№ 2024615446 от 07.03.24 г.).

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.

### ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, глав с обзором литературы, материалами и методами, трёх глав собственных наблюдений, заключения, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 3 законодательных материала, 93 отечественных и 123 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками.

**В первой главе** «Поражение почек при ревматических заболеваниях у детей (обзор литературы)» представлен детальный обзор научной литературы, соответствующий теме диссертации. Обзор написан грамотным, научным языком, использованная литература раскрывает состояние проблемы вторичного поражения почек при ревматических заболеваниях на современном этапе. Автор глубоко проанализировал вопрос о роли эндотелиальной дисфункции и нарушения цитокинового статуса в патогенезе поражения почек при ревматических заболеваниях. Привел современные данные о характеристике полиморфизма изученных до настоящего времени генов, принимающих участие в формировании нефропатий. Автором изучен достаточный объем публикаций отечественных и зарубежных исследователей по теме диссертационной работы.

**Во второй главе** «Материалы и методы исследования» детально описаны используемые в ходе диссертационного исследования материалы и клинические, лабораторные, инструментальные и современные специальные методы исследования с полным представлением алгоритма их выполнения. Подробно описан и представлен дизайн исследования, алгоритм формирования групп пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях и пациентов с ревматическими заболеваниями без поражения почек. Представлены четкие критерии включения и критерии исключения пациентов из исследования, изложены все применяемые методики статистической обработки данных.

**В третьей главе** «Клинико-параклиническая характеристика пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях» представлены результаты полученных собственных данных, их описание по тексту сопровождается таблицами и диаграммами. Материал представлен логично и четко, хорошо структурирован. Подробно описаны клинико-параклинические данные пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях. Установлено, что у детей с ревматическими заболеваниями вторичные нефропатии диагностировались в 48,4 % наблюдений, развивались во всех возрастных группах, клинически чаще проявлялись изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии, протеинурии пренефротического типа.

**В четвертой главе** «Характеристика генетических факторов, показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях» широко представлены результаты сравнительного анализа 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  $\beta$  в крови и

моче, гомоцистеина в моче по сравнению с пациентами с ревматическими заболеваниями без поражения почек. Описаны результаты анализа 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 отмечались у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях в отличие от группы сравнения.

Получены статистически значимые разнонаправленные корреляционные связи между показателями функционального состояния почек в виде повышения МАУ, снижения СКФ, снижения параметров внутривисочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровня провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче, что позволило автору рассматривать данные показатели в качестве маркеров почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями.

Установлены корреляционные связи между полиморфными вариантами генов MTR A2756G, MTHFR A1298C, MTRR A66G при нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями с показателями СКФ, МАУ, параметрами внутривисочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией, что подтверждает роль наличия полиморфизма данных генов в качестве немодифицируемых факторов риска вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях. Автором представлены результаты факторного анализа, в результате которого выделены ведущие факторы, влияющие на формирование патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями.

**Пятая глава** «Ранняя диагностика вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» содержит результаты регрессионного анализа. В результате проведённого регрессионного анализа автором получено наиболее информативное уравнение регрессии, описывающее вероятность формирования нефропатий при ревматических заболеваниях у детей и включающее в себя уровень эндотелина-1 в сыворотке и моче, ТФР- $\beta$  в сыворотке и моче и уровень гомоцистеина в моче, что позволило автору разработать алгоритм ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

В заключении подробно представлен анализ собственных результатов исследований, их обсуждение с проведением сопоставления с данными научной литературы. Выводы из диссертационного исследования полностью обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам, подтверждаются достаточным объемом материала и логически завершают диссертацию. Сформулированные практические рекомендации конкретны, понятны и соответствуют принятым в медицине стандартам, направлены на повышение эффективности ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей, ориентированы на практическую деятельность врача педиатра, нефролога, ревматолога.

Замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 2 в изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus, оформлена заявка на патент «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». Создано информационно-методическое письмо «Поражение почек у детей с ревматическими заболеваниями».

Результаты проведенного исследования внедрены в деятельность ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, ГАУЗ «ОДКБ», Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, в учебный процесс на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы :

1. О чем свидетельствует повышение уровня цистатина С в моче у детей с поражением почек при ревматических заболеваниях?
2. У больных с ревматическими заболеваниями без поражения почек выявлены высокие уровни эндотелина 1 в моче по сравнению с контрольной группой. Каков механизм эндотелинурии при этих состояниях?
3. Из ряда маркеров почечного повреждения при ревматических заболеваниях, предложенных Вами, какие все-таки наиболее информативны и доступны для нефрологической практики на поликлиническом этапе?

## **СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ И ВЫВОДАМ ДИССЕРТАЦИИ**

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

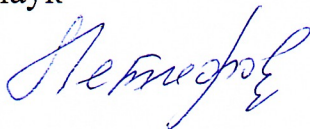
## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ О СООТВЕТСТВИИ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ НАСТОЯЩЕГО ПОЛОЖЕНИЯ**

Диссертационная работа Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством научного руководителя доктора медицинских наук, доцента Зорина Игоря Владимировича, является завершенной научной квалификационной работой,

в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии и нефрологии – изучение и поиск маркеров раннего почечного поражения, с учетом генетической предрасположенности с целью повышения эффективности ранней диагностики нефропатий при ревматических заболеваниях у детей.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Карымовой Гузель Корганбековны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии  
доктор медицинских наук  
(3.1.21. Педиатрия),  
профессор



Гаджи Муталибович Летифов

«23» 05 2024

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г.М. Летифова заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор мед. наук, профессор



Наталья Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, здание 29; тел. +7 (863) 250-42-00; e-mail: okt@rostgmu.ru