

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Макаровой Тамары Петровны на диссертацию 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**

### **1. 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 тем, что у детей с ревматическими заболеваниями наиболее часто среди органов-мишеней отмечается поражение почек. При этом, субклиническое течение ренального процесса затрудняет своевременную диагностику вторичного почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями, тогда как частота патологии почек при ревматоидном артрите составляет от 13 до 73% (Н.Д. Савенкова, 2015г), при системной красной волчанке (СКВ) – до 50% (И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, 2019), а у 1,1- 5,1% детей с геморрагическим васкулитом формируется ХПН, из них 20% пациентов с почечным поражением нуждаются в заместительной почечной терапии с использованием гемодиализа (J. Shin, 2010; J. Floege et al., 2013).

Проблема раннего выявления ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему является актуальной.

Учитывая доступность диагностических методов и возможность проведения патогенетического лечения врачом ревматологом, необходимо своевременно заподозрить наличие заболевания почек у пациентов с

ревматическими заболеваниями.

В настоящее время широко обсуждается роль эндотелиальной дисфункции и нарушения цитокинового статуса в патогенезе развития вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях (Н.Д. Савенкова и соавт., 2015; Т.П. Макарова и соавт., 2016).

В литературе обсуждается роль носительства значимых полиморфных аллелей генов, способных влиять на формирование почечного повреждения при ревматических заболеваниях. В связи с этим, представляется актуальным анализ взаимосвязи аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями.

Комплексная оценка состояния здоровья детей с нефропатиями при ревматических заболеваниях на основе генетических, патогенетических и клинико-параклинических параметров кардиологического, нефрологического статуса, показателей эндотелиальной функции, цитокинового статуса позволит повысить эффективность диагностики патологии почек.

До настоящего времени научных исследований по оценке генетических и клинико-патогенетических факторов при вторичных поражениях почек на фоне ревматических заболеваний у детей недостаточно.

С этих позиций диссертационное исследование Г.К. Карымовой по выявлению взаимосвязи генетических и патогенетических показателей с клинико – параклиническими параметрами и оценкой полиморфных аллелей генов эндотелиальной дисфункции и цитокинового статуса в качестве маркеров диагностики поражения почек у детей при ревматических заболеваниях является актуальным.

## **2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые дана 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  $\beta$  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  $\beta$ ) и распределением частот генотипов и аллелей по изученному локусу генов фолатного цикла (MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) позволила научно обосновать использование данных показателей в качестве ранних маркеров повреждения почек для своевременной диагностики вторичных поражений почек при ревматических заболеваниях у детей.

При оппонировании диссертации, установлено, что автором использованы современные методы и технологии научного исследования, статистической обработки собственных данных. Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации Г.К. Карымовой на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей», высокие и соответствуют современным требованиям ВАК РФ.

### **3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Научно-практическая значимость представленной диссертации заключается в том, что определены клинические особенности вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей с оценкой показателей уровня эндотелина-1 в крови и моче, уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$  в крови и моче, уровня гомоцистеина в моче. Научно обоснована роль изучаемых показателей в повышении эффективности ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях.

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) создан алгоритм ранней диагностики вторичных нефропатий у детей с ревматическими заболеваниями, рекомендованный в работе педиатров-ревматологов, педиатров-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 ранней диагностики вторичных поражений почек 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.

#### **4. 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)» автор освещает данные современных исследований по теме диссертации. 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 при ревматических заболеваниях у детей.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» включает описание общей характеристики обследованных детей с ревматическими заболеваниями, материалы и методы диссертационного исследования. Приведен дизайн исследования, выделены группы пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях и пациентов с ревматическими заболеваниями без поражения почек. Выделены четкие критерии включения и критерии исключения пациентов из исследования, изложены все применяемые методики, включая лабораторные и инструментальные методы исследования, дана характеристика статистической обработки данных.

Третья глава «Клинико-параклиническая характеристика пациентов со вторичным поражением почек при ревматических заболеваниях» посвящена результатам полученных собственных данных. Материал представлен логично и четко, хорошо иллюстрирован и структурирован. Дана оценка клинико-параклиническим данным пациентов с поражением почек при ревматических заболеваниях.

Четвертая глава «Характеристика генетических факторов, показателей эндотелиальной функции и цитокинового статуса у детей со вторичными нефропатиями при ревматических заболеваниях» посвящена сравнительному анализу показателей функции эндотелия и цитокинового статуса в исследуемых 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. Представлен анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту генов MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTR A2756G, который выявил статистически значимые различия в исследуемых 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 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 внутривисочечной гемодинамики по данным ультразвукового исследования с доплерографией; высокая взаимосвязь показателей функционального состояния почек в виде повышения МАУ, снижения СКФ, снижения параметров внутривисочечной гемодинамики с одномоментным повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, уровнем провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста в моче, что позволяет рассматривать данные показатели как ранние маркеры почечного повреждения у детей с ревматическими заболеваниями.

Автором представлены результаты факторного анализа, в результате которого выделены ведущие факторы, влияющие на формирование патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями.

В пятой главе «Ранняя диагностика вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» представлены результаты регрессионного анализа. На основании проведенного исследования разработан алгоритм ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

В заключении автором представлен сравнительный анализ собственных результатов исследований в сопоставлении с данными отечественных и зарубежных исследователей, научно обосновывает выводы и рекомендации.

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. Данные диссертации используются в практической работе ГАУЗ «ДГКБ» г. Оренбурга, ГАУЗ «ОДКБ», Клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России для диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей, а также в учебном процессе на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Полученные автором результаты рекомендованы для внедрения в практическую деятельность врача педиатра, нефролога, ревматолога.

#### **5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.**

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

В целом диссертационная работа Г.К. Карымовой оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации ее автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных замечаний нет. Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов:

1. Какой характер поражения почек Вы верифицировали в изучаемых группах (ГВ, СКВ, РА)?
2. В скольких случаях у пациентов с высокими значениями эндотелина -1 отмечалось повышение уровня артериального давления и требовало ли это коррекции?

#### **6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения**

Таким образом, 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, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной педиатрии и нефрологии по повышению эффективности ранней диагностики поражения почек при ревматических заболеваниях у детей.

Диссертационная работа Карымовой Гузель Корганбековны на тему: «Характеристика нефропатий при ревматических заболеваниях у детей» по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Карымова Гузель Корганбековна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент  
Профессор кафедры госпитальной педиатрии  
доктор медицинских наук  
(3.1.21. Педиатрия),  
Профессор

Тамара Петровна Макарова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.П. Макаровой заверяю:  
Ученый секретарь Ученого Совета

Д.м.н., профессор



Ильшат Ганиевич Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; тел. 8 (843) 236-06-52; e-mail: rector@kazanmu.ru

Дата «17» 05 2024 года