

ОТЗЫВ

официального оппонента Макаровой Тамары Петровны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бижевой Даны Валерьевны «Оценка уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона при хронической болезни почек и кардиоренальном синдроме у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая болезнь почек является важной медицинской и социальной проблемой. Распространенность ХБП достигает 5-11% в общей популяции детского возрасте составляет в среднем 1:100 000. Ведущей причиной развития ХБП у детей являются врожденные пороки развития органов мочевой системы и наследственная патология, ее частота достигает 53,3 – 86%. Основным фактором в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках является длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы, наиболее важными из них являются ренин-ангиотензин-альдостероновая, симпатико-адреналовая и эндотелиновая системы. Каждая из этих систем отдельно и во взаимодействии друг с другом играют свою роль в патогенезе развития артериальной гипертензии, пролиферации клеток, ремоделирования сердца, сосудов, почек. В последние годы появились новые данные о системе натрийуретических факторов, которые противодействует сосудосуживающим нейрогуморальным системам, что имеет фундаментальное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Являясь естественными антагонистами РААС и симпатико-адреналовой системы NT-proBNP имеет важное значение в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы обеспечивая кардио- и ренопротективный эффект. Участие NT-proBNP в кардиоренальном континууме, в ранней диагностике и характеристике ХБП у

детей не изучена и свидетельствуют о несомненной важности и актуальности данной диссертационной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследования проведены на достаточном количестве клинического материала - обследованы 138 детей, в основной группе было 108 детей с ХБП на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы и наследственной патологии (мальчиков – 54,6%, девочек – 45,4%). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей (мальчиков – 56,7%, девочек – 43,3%). Все использованные в диссертационной работе методы исследования современны и информативны. Статистические исследования и анализ результатов выполнены с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 12.

Все вышеизложенное позволяет считать сформулированные в работе научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированными, обоснованными и достоверными.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Д.В. Бижевой впервые уровень NT-proBNP при хронической болезни почек у детей вследствие врожденной и наследственной патологии в зависимости стадии заболевания и наличия сердечно-сосудистых осложнений. Установлено повышение концентрации NT-proBNP на ранних стадиях ХБП у детей даже при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений.

Оценена связь уровня NT-proBNP с уровнями ренина и альдостерона у детей с различными стадиями ХБП и показано, что повышение продукции ренина и альдостерона предшествует гиперпродукции NT-proBNP.

Показано, что максимальные уровни NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдаются у детей с ХБП с АГ и ГМЛЖ, при этом между группами с наличием

и отсутствием данных признаков установлены статистически значимые различия в степени гиперпродукции.

Работа Бижевой Д.В. выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных клинико-инструментальных методов исследования. Статистический анализ данных свидетельствует о достоверности полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования и вытекают из содержания работы.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 15 научных публикациях соискателя, 3 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, использованы в клинической практике детского нефрологического центра ГБУЗ «РДКМЦ», а также в учебный процесс на кафедре общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Материалы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию диссертационной работы. Личный вклад диссертанта в опубликованные работы заключался в подборе пациентов, их обследовании, анализе и обработке полученных данных.

Оценка содержания диссертации

Диссертационное исследование выполнено в классическом стиле и представлено на 109 страницах машинописного текста шрифтом Times New Roman 14 кегля, состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

изученной литературы. Диссертация тщательно оформлена с соблюдением всех требований. Работа проиллюстрирована 10 рисунками и 29 таблицами. Библиографический указатель включает 248 наименований, из них 78 отечественных и 170 зарубежных источников.

В первой главе «Современные представления о роли NTproBNP при ХБП и кардиоренальном синдроме» рассматриваются общие представления о натрийуретических пептидах, описание эффектов натрийуретических пептидов и их влияние на почки, взаимодействие натрийуретических пептидов с ренин-ангиотензин-альдостероновой и сердечно-сосудистой системами, актуальные концепции хронической болезни почек, сформулированы цель и задачи исследования. Представлены научная новизна, практическое значение результатов диссертации.

Глава вторая содержит методы определения NT-proBNP в сыворотке крови, характеристика контрольной группы, описываются статистические методы исследования.

Третья глава «Результаты исследования». При изучении клинико-лабораторной характеристики детей с хронической болезнью почек выявлено, что основной причиной развития ХБП у обследованных групп детей явились ВПР ОМС -78,8%, наследственная патология составила 21,2%, структура причин ХБП менялась при прогрессировании заболевания, на ранних стадиях ХБП наследственная патология составляла лишь 18,4%, на поздних диагностировалась в 2,2 чаще (40%). При анализе полового состава выявлено преобладание мальчиков (1,2:1), средний возраст пациентов составил $10,5 \pm 0,8$.

Изучен уровень NT-proBNP и оценено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от стадии хронической болезни почек. Повышенная продукция NT-proBNP выявлена в 68,5% у 74 больных. Концентрация NT-proBNP при всех стадиях ХБП оказалась выше в сравнении с группой контроля. Отмечено нарастание уровня NT-proBNP при прогрессировании ХБП с 52,6% у детей с ХБП С1 до 90% у детей с ХБП С4-5 стадии.

Анализ изучения уровней ренина и альдостерона показал, что гиперпродукция ренина отмечена в 44,4% случаев у 48 детей, альдостерона в 41,6% случаев у 45 детей с ХБП. Выявлено, что при ХБП С1 и ХБП С2 стадиях уровень ренина достоверно выше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При всех стадиях ХБП у обследуемых групп детей уровень альдостерона оказался достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При проведении оценки эхографических показателей у детей с хронической болезнью почек выявлено, что значения ММЛЖ, ИММЛЖ при ХБП С3 и ХБП С4-5 стадиях были достоверно выше ($p < 0,05$), чем при ранних стадиях ХБП (ХБП С1 и ХБП С2 стадиях). Положительные корреляции выявлены у детей с ХБП С2 стадии между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,5$; $p < 0,05$), при ХБП С3 стадии между ренином и толщиной МЖП и ЗСЛЖ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), при ХБП С2 стадии между альдостероном и массой миокарда левого желудочка ($r = 0,6$; $p < 0,01$). Структурные изменения сердца появляются уже на начальных стадиях ХБП и существенно меняются при прогрессировании стадий ХБП.

Показана взаимосвязь NT-proBNP с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка у детей с хронической болезнью почек. Выявлено, что концентрация NT-proBNP зависит от наличия АГ и ГМЛЖ, что для раннего выявления кардиоренального синдрома у детей с ХБП. У 75,5% детей с АГ отмечена гиперпродукция NT-proBNP, и в 70,0% этих случаев увеличение уровня одного или обоих гормонов РААС. При ГМЛЖ в 81,6% случаев обнаружена гиперпродукция NT-proBNP, причем у 76,3% выявлено повышение уровня ренина и/или альдостерона. В 51% случаев у детей без АГ выявлено повышение уровня NT-proBNP, у 53,6% из них гиперпродукция одного или обоих гормонов. У 52,8% детей без ГМЛЖ повышен NT-proBNP и у 54% из них гиперпродукция одного или обоих гормонов. Максимальные уровни NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдаются у детей с АГ и ГМЛЖ, при этом между группами с наличием и отсутствием данных признаков установлены статистически значимые различия в

степени гиперпродукции ($p < 0,05$).

В заключении представлен анализ основных результатов, из которого вытекают выводы, соответствующие цели и задачам исследования, а также практические рекомендации. Достоверность выводов базируется на достаточном количестве проведенных исследований, использовании адекватных и информативных методов статической обработки цифровых данных. Вышеизложенное позволяет представить работу, как законченное исследование, посвященное решению актуальной научно-практической задачи.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает основные положения работы, сформулированные в диссертации, а также соответствует требованиям к оформлению автореферата. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Вопросы:

1. Чем определялся выбор определения уровня NT-proBNP при ХБП у детей?
2. У обследованных групп детей имелась сопутствующая патология и, если да, влияла ли она на полученные результаты исследования?
3. Чем Вы объясняете повышение ренина и/или альдостерона у пациентов без АГ и ГМЛЖ при ХБП у детей?

Заключение

Диссертационная работа Бижевой Даны Валерьевны на тему: «Оценка уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона при хронической болезни почек и кардиоренальном синдроме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – изучение уровня NT-proBNP при ХБП у

детей на фоне врожденной и наследственной патологии в зависимости от стадии заболевания, наличия сердечно-сосудистых осложнений и проведение оценки значимости данного показателя.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №426 от 20.01.2021 г.), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор диссертационного исследования Бижева Дана Валерьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Т.П. Макарова

Подпись доктора медицинских наук Макаровой Тамары Петровны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор



И.Г. Мустафин

18.04.2025г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России): адрес 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.4 Телефон +7 (843) 236-06-52; сайт: rector@kazangmu.ru