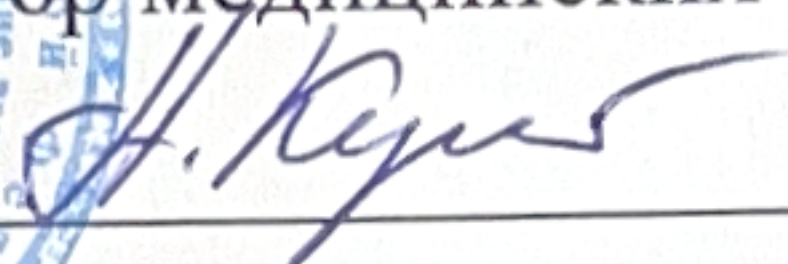


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук

 А.Д. Кулагин

«20» 03 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Бижевой Даны Валерьевны на тему: «Оценка уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона при хронической болезни почек и кардиоренальном синдроме у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы выполненной работы

Хроническая болезнь почек (ХБП) и кардиоренальный синдром (КРС) - острейшие проблемы современной педиатрии. Число пациентов детского возраста с сердечно-сосудистой патологией и с ХБП растет, а результаты терапии не удовлетворяют ни врачей, ни пациентов. Ранняя диагностика вовлечения сердца и почек в патологический процесс должна рассматриваться не только как педиатрическая, но и как социальная задача.

В настоящее время предложено большое число маркеров, характеризующих функции почек и сердечно-сосудистую систему в норме и патологии. N-терминальный пропептид натрийуретический гормон (NT-proBNP) хорошо

известен как маркер поражения миокарда, однако его связь с функцией почек изучена недостаточно. В мировой литературе имеются лишь единичные работы, освещающие роль NT-proBNP в патогенезе ХБП и КРС у детей. Работа Д.В.Бижевой - одно из приоритетных исследований в этой области.

Актуальность темы «Оценка уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона при хронической болезни почек и кардиоренальном синдроме у детей» бесспорна как в медицинском, так и в социальном плане.

Научная и практическая ценность диссертации

Диссертационное исследование Д.В. Бижевой - одно из приоритетных исследований уровня NT-proBNP у детей с ХБП. Доказано, что NT-proBNP является одним из самых ранних маркеров вовлеченности сердца и почек в патологический процесс при формировании КРС. Установлена взаимосвязь ренина и альдостерона с NT-proBNP. Впервые предложен наиболее ранний диагностический критерий нарушения состояния РААС - активность ренина плазмы.

Установленная автором связь между NT-proBNP и компонентами РААС вносит весомый вклад в понимание патогенеза КРС в детском возрасте. Пропептид NT-proBNP - доступный в педиатрической практике показатель и может быть использован для ранней диагностики поражения почек и сердечно-сосудистой системы, а также для динамического наблюдения за пациентами и эффективностью проводимого лечения.

Значимость полученных соискателем результатов для развития соответствующей отрасли науки

В ранней диагностике ХБП и кардиоренального синдрома у детей важное место занимает определение уровня NT-proBNP при отсутствии или небольшом количестве клинических проявлений и симптомов заболевания. Уровень NT-proBNP играет роль в выявлении ранних стадий ХБП, сердечно-сосудистых осложнений, прогнозировании и обосновании ренопротективного лечения в

детской нефрологической практике и зависит от стадии ХБП, наличия ГМЛЖ и АГ.

Личный вклад автора

Диссертация Д.В. Бижевой представляет собой полноценное исследование. Цель и задачи работы сформулированы четко и лаконично. Достаточное для математической обработки число обследованных (108 детей), наличие группы сравнения (30 человек, сопоставимых с основной группой по возрасту и полу), использование современных сертифицированных методик определения биохимических показателей, адекватные методы математической обработки позволяют утверждать, что полученные положения, выводы и рекомендации вполне обоснованы.

Автором были проведены курирование обследованных пациентов, интерпретация полученных результатов инструментальных и лабораторных исследований, определены цель, задачи, методы исследования, проведен анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме исследования в открытых источниках, написан литературный обзор. Автор лично составил дизайн исследования, провел клинические осмотры детей и разделение детей на группы по стадиям ХБП, оформил таблицы, рисунки, тексты автореферата и диссертации. Выводы и практические рекомендации вынесены автором после анализа конечных результатов исследования.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Учитывая научно-практическую и теоретическую ценность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, рекомендуется создать методическое пособие и адресовать его педиатрам и врачам общей практики, а также врачам - лаборантам для более широкого применения NT-proBNP в детской кардиологии и нефрологии. Представляется целесообразным включить информацию о натрийуретических пептидах в лекции для студентов старших курсов медицинских вузов.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Д.В. Бижевой представляет собой завершенное научное исследование, построенное по традиционному плану. Текст диссертационного исследования изложен на 109 страницах, содержит 29 таблиц и 10 рисунков. Работа включает в себя введение и 4 главы: обзор литературы по теме исследования, описание материалов и методов исследования, представление результатов, заключение, а также выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 248 публикаций (из них 170 зарубежных и 78 отечественных), представляя спектр литературных источников, опубликованных преимущественно за последние 10 лет.

Глава 1 содержит литературный обзор, в котором приведен анализ научной литературы, основанный главным образом на публикациях последнего десятилетия. В соответствии с целью диссертационного исследования автор уделит основное внимание кардиоренальному синдрому (КРС) и влиянию натрийуретических пептидов на функцию сердца и почек. Обоснован выбор для исследования N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) как наиболее используемого маркера сердечной деятельности. Представлены литературные данные о связи предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (ANP, BNP) с компонентами РААС, включая ренин и альдостерон, концентрации которых определялись автором в диссертационном исследовании. Подчеркнуто, что наследственные нефропатии и врожденные аномалии развития почек и мочевыводящей системы в совокупности доминируют среди причин ХБП у детей, что дало основание для выбора пациентов с САКУТ-синдромом (Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract) как объекта исследования.

Литературный обзор изложен на 21 странице. Автору не удалось избежать повторов и изложения общепринятых положений. Тем не менее, эта глава доказывает актуальность выбранной темы и обосновывает выбор контингента и методов исследования.

Глава 2 посвящена подробной характеристике как основной группы (108 детей с наследственными нефропатиями и с САКУТ-синдромом), так и контрольной группы (30 практически здоровых детей). Четко представлены критерии включения и исключения при отборе основной группы. К сожалению, в критерии исключения попали дети с ожирением. Нефропатия ожирения — состояние, признанное как в терапии, так и в педиатрии. Представляется чрезвычайно интересным определить NT-proBNP, а также компоненты РААС при ожирении как наиболее очевидном проявлении метаболического синдрома. (Этот вопрос выходит за рамки данного исследования, но может быть изучен в дальнейшем). Большое внимание уделено оценке состояния миокарда. Индексы массы миокарда левого желудочка вычислялись с коррекцией на площадь тела и рост пациентов. Это дало возможность нивелировать неоднородность групп по возрасту и увеличило уверенность в достоверности результатов.

При описании методов исследования даны подробные характеристики приборов и реактивов, а также методики забора и подготовки биоматериала. Четко определены критерии «норма» - «патология» NT-proBNP.

Глава 3 представляет результаты исследования. Пациенты с ХБП (108 детей) в соответствии с клиническими рекомендациями поделены на 4 группы. Первые три группы соответствуют I, II и III стадии ХБП, в 4 группу вошли 10 детей с IV и V стадиями. Автор замечает, что причины, вызвавшие ХБП, меняются при прогрессировании патологии: на начальных стадиях ХБП наследственная патология составляет 18,4%, на поздних - 40%. Это утверждение представляется не корректным. Разные причины, очевидно, могут вызывать разные темпы развития ХБП. О такой закономерности можно было бы говорить, если бы проводилось динамическое наблюдение и группы были бы значительно больше. В данном случае диагностика степени ХБП проведена на момент обследования. Практический интерес представляет корреляция стадий ХБП с отдельными неблагоприятными антенатальными факторами. Этот фрагмент должен быть расширен и стать предметом особого исследования. Безусловно, соматический

статус матери и течение беременности признаны программирующими факторами состояния человека в постнатальном периоде, и, в частности, функционирования сердечно-сосудистой и выделительной систем.

Альбуминурия - общепризнанный ранний маркер КРС. В данном исследовании альбуминурия коррелирует со степенью тяжести ХБП только начиная с III стадии.

Увеличение NT-proBNP отмечено при всех стадиях ХБП, начиная с первой. При этом подъем этого пептида имел место у 74 из 108 пациентов (68,5%), следовательно, у 34 детей с ХБП уровень NT-proBNP не отличался от такового у здоровых детей. Академический и практический интерес представили бы особенности этих 34 пациентов.

Заключение автора о том, что степень повышения уровня NT-proBNP коррелирует со степенью тяжести ХБП, бесспорно.

По совокупности данных, полученных автором, - альбуминурия, не превышающая критического уровня, повышенная экскреция ренина почками, повышенный уровень NT-proBNP - можно полагать, что в I и II стадиях ХБП обследованной группы детей функция почек компенсирована. Декомпенсация и, очевидно, значительные морфологические изменения, начинаются с III стадии: снижается выработка ренина, растет альбуминурия, гиперпродукция альдостерона. Это положение, доказанное в диссертации, имеет как теоретическое, так и практическое значение, дополняя представление о патогенезе ХБП у детей.

Изучение взаимосвязи между NT-proBNP, ренином, альдостероном, артериальной гипертензией и состоянием миокарда подтвердило протекторные свойства NT-proBNP на сердечно-сосудистую систему и значимость этого пропептида как раннего маркера поражения сердца и сосудов. Достоинством данной работы является доказательство этого положения на примере детского контингента. Работ, посвященных изучению роли NT-proBNP в функционировании сердечно-сосудистой системы и почек у детей, очень мало.

Представляется целесообразным при формулировке выводов исключить описание конкретных данных и оставить собственно выводы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако есть ряд уточняющих дискуссионных вопросов:

1. Дети с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка получали эналаприл или амлодипин. Как это влияло на исследованные показатели?
2. Каковы особенности 34 пациентов с ХБП, но с нормальным уровнем NT-proBNP?
3. Как положительные корреляции ренин-альдостерон и ренин-САД свидетельствуют о стимуляции роста фибробластов, гладких мышечных клеток и развитии интерстициального фиброза?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бижевой Даны Валерьевны на тему: «Оценка уровня N-терминального пропептида натрийуретического гормона при хронической болезни почек и кардиоренальном синдроме у детей», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению 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.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62) утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Бижева Дана Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 03 от 19 марта 2025 года.

Профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО

«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

д.м.н., профессор



Н.Н. Смирнова

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

