

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им.

Н.И. Пирогова Минздрава России,

д.б.н., профессор РАН

Д.В. Ребриков

«16» января 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Киричёк Евгении Юрьевны «Особенности повреждения почек при острых кишечных инфекциях у детей», представленную в диссертационный совет 21.2.013.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Во всем мире, в том числе и в России, острые кишечные инфекции (ОКИ) удерживают второе место по частоте заболеваемости среди всей инфекционной патологии, уступая только респираторно-вирусной нозологии, приводя к значительному экономическому ущербу.

Высокая частота тяжелого течения ОКИ обосновывает необходимость выявления причин и возможностей эффективной и своевременной диагностики развившихся осложнений.

Основной причиной поражения почек при ОКИ является развитие эксикоза организма, вызванного рвотой и диареей, что приводит к снижению объема циркулирующей крови, ишемии коркового слоя почек и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Тем не менее, зачастую проблема повреждение почек при ОКИ остается недооцененной, поздно диагностируется, характеризуется несвоевременностью терапии и развитием осложнений, что делает чрезвычайно актуальной работу Киричк Е.Ю., посвященную изучению особенностей повреждения почек при острых кишечных инфекциях у детей.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений и практических рекомендаций определяется достаточным количеством клинических наблюдений (135 пациентов в возрасте от 2 мес до 6 лет, с клинико-лабораторными проявлениями ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, госпитализированных в первые три дня от начала заболевания) и глубиной выполненных исследований. Проведенная статистическая обработка результатов исследования с использованием современных статистических программ подтверждает достоверность представленных результатов и позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными.

По результатам работы опубликовано 12 печатных работ, в которых в полной мере изложены материалы выполненной диссертации, отражающие различные аспекты проведенных автором исследований, в том числе 6 работ опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы диссертации широко апробированы на научно-практических конференциях.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А17-117022850160-9.

Новизна исследований и полученных результатов

Впервые представлены комплексные данные об особенностях повреждения почек и показателях нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) плазмы крови у детей при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.

Определение в плазме крови раннего биомаркера повреждения почек NGAL в первые дни болезни у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, позволяет на современном уровне на ранних сроках диагностировать повреждение почек до лабораторных проявлений почечной дисфункции и определить сроки и тактику дальнейшего диспансерного наблюдения.

Научно-практическая ценность полученных автором результатов

Результаты работы позволяют педиатрам, нефрологам, инфекционистам использовать разработанную автором программу ранней диагностики поражения почек у детей с ОКИ, протекавшей с развитием токсикоза с эксикозом.

Практическую ценность имеют данные об особенностях почечного повреждения и показателях NGAL плазмы крови детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, что важно в плане целесообразности подходов к диагностике и дальнейшего наблюдения за реконвалесцентами ОКИ.

Показана необходимость контроля NGAL плазмы крови при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей для ранней диагностики развития повреждения почек.

Результаты проведённого исследования могут использоваться в практической деятельности педиатрами, нефрологами и инфекционистами как стационарного, так и поликлинического звена.

Также основные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры педиатрии с курсом дополнительного

образования (ДПО) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ) в разделе «Инфекционные болезни у детей», в практику инфекционной больницы Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул (КГБУЗ «АККЦОМД»).

Личный вклад автора

Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автором лично выполнен набор пациентов с оценкой критериев включения и исключения, сформированы клинические группы, оценены клиничко-anamнестические данные, осуществлен анализ лабораторных и инструментальных исследований. На основании проведенного динамического наблюдения за детьми с ОКИ была проведена оценка клиничко-лабораторных проявлений ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей в период активности патологического процесса. Результаты представлены в материалах научно-исследовательской работы (НИР), получены, проанализированы и обработаны автором лично. Проведен статистический анализ полученных данных с учётом особенностей выборки, представлены результаты исследования с обсуждением, сформулированы выводы практические рекомендации. В процессе проведения исследования на основании полученных результатов опубликованы печатные работы. Оформлена диссертация и автореферат.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Достоверность научных положений и практических рекомендаций

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов определяется достаточным клиническим материалом, проведенным статистическим анализом с применением современных методов статистической обработки информации.

Расчёты проведены с применением адекватных статистических методов обработки полученных данных при помощи пакета прикладных программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США), с учётом особенностей выборки (тест Шапиро-Уилка, U – критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, коэффициент корреляции Спирмена), многомерный регрессионный анализ проведен с помощью программы SigmaPlot 12.5 (SystatSoftware, 2011); вклад отдельных предикторов определялся величиной статистики Вальда (Waldchi-square), и величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Estimate), что свидетельствует о высокой степени достоверности представленных результатов.

При поступлении в стационар всем пациентам, включенным в исследование (135 детей в возрасте от 2 месяцев до 6 лет, развивших острую кишечную инфекцию с развитием токсикоза с эксикозом), помимо общепринятым лабораторно-инструментальных методов исследования, для выявления антигенов кишечных вирусов было проведено исследование кала методом ИФА, бактериологическое исследование кала на облигатно-патогенную и условно-патогенную флору для расшифровки этиологической структуры ОКИ.

В качестве традиционного метода оценки гломерулярной ренальной функции рассчитана СКФ по формуле Шварца (Schwartz G.J.): клиренс креатинина $С Cr = L/Scr \times K$, где *Scr* — креатинин сыворотки (мг/дл), *L* — рост (см), *K* — коэффициент, равный 0,45 - для доношенных детей до 1 года; 0,33 - для недоношенных детей до 1 года; 0,55 - для детей в возрасте до 12 лет и девочек в возрасте 1–18 лет; 0,7 — для подростков мужского пола с 13 лет.

У 51 ребенка с установленным диагнозом ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза и эксикозом, в первые сутки поступления в стационар было проведено исследование плазмы крови на наличие раннего биомаркера повреждения почек липокалина NGAL - методом ИФА с использованием набора Hbt human NGAL ELISA.

Таким образом, в работе использован комплекс современных методов исследования, позволивший получить высокоинформативные и достоверные результаты. Достаточное число наблюдений в совокупности с применением современных исследовательских методов и тщательной статистической обработки полученных данных позволяют считать

сформулированные выводы и практические рекомендации вполне обоснованными. Основные положения исследования доложены на научно-практических конференциях различных уровней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Киричёк Евгении Юрьевны «Особенности повреждения почек при острых кишечных инфекциях у детей», сформулированные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в педиатрических стационарах и амбулаторно-поликлинической сети, в процессе преподавания в медицинских вузах, а также научными коллективами для продолжения и развития соответствующих исследований.

Полученные автором результаты исследования прошли апробацию и включены в учебную программу кафедры педиатрии с курсом дополнительного образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу инфекционной больницы Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», г. Барнаул (КГБУЗ «АККЦОМД»).

Содержание диссертации

Диссертация построена по общепринятому плану, изложена на 263 страницах машинописного текста, иллюстрирована 73 таблицами, 38 диаграммами, 7 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список источников цитируемой литературы состоит из 238 работ, из них 162 отечественных и 76 зарубежных авторов.

Введение научной работы содержит обоснование актуальности и новизны работы, сформулирована цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена анализом литературы, который позволяет сформировать представление о состоянии изучаемой проблемы в настоящее время.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования, детализированы характеристики клинических групп и методики исследования, включая статистическую обработку. Представленный материал изложен логично и последовательно. Все таблицы, диаграммы и рисунки имеют пояснение в тексте.

В третьей главе изложены результаты комплексного обследования детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени.

У 72 детей, включенных в исследование, ОКИ сопровождалось развитием токсикоза с эксикозом I степени, у 63 детей – развитием токсикоза с эксикозом II степени. Оценка мочевого осадка показала высокую частоту протеинурии, зарегистрированной у детей во всех возрастных группах и независимо от этиологической структуры при ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I-II степени, что может свидетельствовать о развитии нефропатии.

Среди выделенных стадий ОПП, согласно модифицированной детской шкале pRIFLE, статистически значимо чаще стадия недостаточности (failure-F) ОПП регистрировалась среди детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени ($\varphi_{1-2}=0,035$, $p_{1-2}=0,045$).

В четвертой главе представлены результаты уровня NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом, и результаты проведенного корреляционного анализа по Спирмену между концентрацией NGAL плазмы крови и количественными факторами-предикторами проявлений ОКИ, протекающих с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей между отдельными клиническими проявлениями и лабораторными показателями.

Сравнительный анализ медианных значений NGAL плазмы крови показал, что в группе детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом II степени, уровень оказался достоверно выше ($p_{1-2}=0,030$).

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену между концентрацией NGAL плазмы крови и 38 количественными факторами-предикторами проявлений ОКИ, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, у детей показал наличие корреляционной связи между отдельными клиническими проявлениями и лабораторными

показателями. Уровень биомаркера NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом I и II степени, зависит от сроков госпитализации, продолжительности периода диареи и степени кишечного токсикоза с эксикозом.

В пятой главе работы представлен алгоритм определения возможного повышения концентрации уровня NGAL плазмы крови у детей с ОКИ, протекавшими с развитием токсикоза с эксикозом. Раннее определение уровня NGAL позволит своевременно выявлять пациентов еще на субклинической стадии ОПП, имеющих риск развития клинической ОПП.

Для предотвращения развития ХБП алгоритм динамического наблюдения за пациентами с ОКИ, перенесшими ОПП, требует оценки функции почек при выписке.

Обсуждение полученных результатов содержит подведение общих итогов в виде научного сопоставления полученных автором данных с актуальной информацией, содержащейся в современных литературных источниках и обобщения материалов проделанной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами, диаграммами и рисунками. Принципиальных замечаний и вопросов по существу выполненной работы нет.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Почему в работе используется классификация острого повреждения почек RIFLE, а не более современная по KDIGO (2012 г)?
2. Чем можно объяснить, что при определении скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца использовались коэффициенты, предлагаемые Schwartz G.J. в 1976 году (K — коэффициент, равный 0,45 - для доношенных детей до 1 года; 0,33 - для недоношенных детей до 1 года; 0,55 - для детей в возрасте до 12 лет и девочек в возрасте 1–18 лет; 0,7 — для подростков мужского пола с 13 лет), а не применялся коэффициент, равный 0,413 для детей всех групп, предлагаемый Schwartz G.J. в 2009 г в «прикроватной» формуле Шварца?

Заключение

Таким образом, диссертация Киричёк Евгении Юрьевны на тему: «Особенности повреждения почек при острых кишечных инфекциях у детей», выполненная под руководством д.м.н., профессора Выходцевой Г.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научно-практической задачи по оптимизации подходов к диагностике повреждения почек у детей при острых кишечных инфекциях, протекавших с развитием токсикоза с эксикозом, что имеет важное значение для педиатрии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, а также по объему материала и методическому уровню диссертационная работа Киричёк Евгении Юрьевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ (Приказ №842 от 24.09.2013г., в действующей редакции от 11.09.2021г.) предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор Киричёк Е.Ю. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Отзыв обсуждён и одобрен на научной конференции кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В.А. Таболина п/ф ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России, протокол № 6 от 10 января 2023 г.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
им. академика В.А. Таболина п/ф
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор Чугунова Ольга Леонидовна

Подпись профессора Чугуновой О.Л. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России). 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 434-14-22, +7 (495) 434-0329, эл. почта: rsmu@rsmu.ru