

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., доцент К.Б. Мирзаев



«сентябрь» 2024г.

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Сафиной Елены Валентиновны на тему «Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы исследования и ее связь с соответствующими отраслями науки

не вызывает сомнений, поскольку в последние годы отмечается не только рост почечной патологии, но и тенденция раннего формирования хронической болезни почек (ХБП). САКУТ-синдром (congenital anomalies kidney and urinary tract) нередко регистрируется в семьях, где родственники имеют аналогичные аномалии, что указывает на эпигенетические механизмы их формирования. Известно, что при эмбриональном развитии почек принимают участие около 200 генов. Недооценка неблагоприятных факторов внешней среды, генеалогического, акушерского, перинатального анамнеза, данных лабораторных и инструментальных исследований, может приводить к поздней диагностике и упущенным возможностям по изменению течения патологии органов мочевой системы. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A)

рассматривается в настоящее время в качестве важного маркера, отражающего процессы ангиогенеза в развивающемся организме. Его изменения могут иметь диагностическое значение при острой гипоксии и репарации поврежденных тканей. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что повреждение 1 или 2-х аллелей гена VEGF-A у мышей приводит к гибели эмбриона, а инактивация в раннем постнатальном развитии - к смерти [Ferrara N. (2009)]. Запатентованы значения VEGF в крови и моче детей в качестве способа диагностики хронической почечной недостаточности у детей и подростков, а также — повреждения почечной паренхимы у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [Морозов Д.А.(2012), Аверченко М.В.(2012)]. С учетом того, что в раннем возрасте высокий уровень VEGF-A может быть обусловлен интенсивным ангиогенезом растущего организма, изучение его роли в патогенезе нефропатий в данной целевой группе является весьма перспективным направлением. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Сафиной Е.В. «Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего возраста», несомненно, является своевременной и актуальной.

Диссертационная работа Сафиной Е.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенный Сафиной Е.В. ретроспективный анализ ультразвукового скрининга 2502 детей (возраст $6,3 \pm 1,4$ нед.) выявил у 26,5% из них наличие аномалий мочевой системы. Построена математическая модель, которая с достоверностью до 86% прогнозирует взаимосвязь врожденного гидронефроза, пиелокаликоектазии, ПМР у детей с наличием в анамнезе у матери патологии плаценты, гестационного сахарного диабета, заболеваний крови и ЖКТ. У детей с заболеваниями органов мочевой системы установлена связь показателя

VEGF-A в крови и моче с наличием оперативного родоразрешения и ряда неблагоприятных факторов акушерско-гинекологического анамнеза матери. Впервые установлена взаимосвязь высоких уровней VEGF-A в крови у детей раннего возраста с вариантами мочевого синдрома (наличие / отсутствие бактериурии, наличие гематурии и уратурии). Низкие значения VEGF-A наблюдались при повышенных значениях индексов резистентности (IR) сосудов почек. Высокая концентрация VEGF-A (Ме 1020 пг/мл; P25-800; P75-1320) в сочетании с нормальным IR сосудов почек расценивается нами, как маркер благоприятного течения хронического пиелонефрита за счет восстановления сосудистой архитектоники.

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Проведенное исследование расширяет диапазон диагностических и прогностических критериев риска ХБП. Выявленные маркеры эндотелиальной дисфункции рекомендованы для использования, как дополнительные критерии диагностики ранних стадий и прогнозирования ХБП. Исследование показало, что вероятность формирования патологии органов мочевой системы у детей раннего возраста повышается при наличии в анамнезе матери фетоплацентарной недостаточности, заболеваний репродуктивных органов, патологии плаценты на фоне беременности, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней крови, органов мочевой и пищеварительной системы. Разработан лечебно-диагностический алгоритм, определяющий высокий риск развития ХБП у детей раннего возраста, страдающих пиелонефритом, по клинико-лабораторным и инструментальным маркерам, с необходимым объемом и кратностью исследований, для улучшения качества диспансерного наблюдения. Лабораторные показатели фильтрационной и концентрационной функции мочеобразования, объективно отражают реальный объем функциональных нарушений, которые практические специалисты зачастую не рассматривают в качестве серьезной проблемы, не принимая попыток расширения диагностических исследований. Результаты исследования используются педиатрами и врачами-нефрологами круглосуточного, дневного стационара и

поликлинических отделений ГАУЗ СО «Детская городская больница №8» (г. Екатеринбург, ул. Военная 20).

Личный вклад автора.

В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии самого автора на всех этапах исследования: от постановки целей, задач и разработки дизайна исследования, до обсуждения результатов, выводов и научных публикаций. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, методологические подходы к их выполнению.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Высокая степень достоверности полученных результатов, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций базируются на грамотном построении дизайна научной работы, достаточном объеме клинического материала и однородности изучаемых групп пациентов за счет использования разработанных критериев включения и невключения, а также применении современных методов статистической обработки результатов с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа. Автором четко и корректно сформулирована цель, в соответствии с которой поставлены актуальные задачи. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из представленного материала, основаны на проверяемых данных, научно обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием исследуемых групп, четкой постановкой цели и задач, высокой информативностью использованных в работе современных методов исследования. Статистический анализ и представление результатов в диссертационной работе соответствует

современным рекомендациям. Математические методы анализа использованы в соответствии с поставленными задачами.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы рекомендуются к применению в практической работе педиатров, нефрологов, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи детскому населению. Материалы научно-исследовательской работы Сафиной Е.В. могут быть включены в педагогический процесс при обучении студентов, ординаторов и аспирантов педиатрической специальности, а также в учебный план последипломного усовершенствования врачей по специальностям «Педиатрия» и «Нефрология». Для практического здравоохранения разработан лечебно-диагностический алгоритм, который включает доказанные математико-статистическими методами анамнестические, клинические, лабораторные, ультразвуковые критерии, что определяет маршрутизацию и объем диагностического мониторинга. Алгоритм предназначен для применения врачами амбулаторного, стационарного звена педиатрического и нефрологического профиля.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, которые отражают основные положения диссертации, в том числе 3 - в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации результатов диссертационных исследований, и 1 — SCOPUS.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертация изложена на 194 страницах машинного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических

рекомендаций. Работа иллюстрирована 34 рисунками, 37 таблицами и 4 приложениями. Библиографический указатель включает 275 источников литературы, из них 165 — отечественных и 110 — зарубежных авторов.

Диссертационная работа отличается научной новизной, выполненное исследование основано на хорошем клиническом и диагностическом материале, который был подвергнут глубокому и всестороннему анализу для получения достоверных результатов. Положения, выносимые на защиту, научная и практическая значимость работы не вызывают сомнения, представлены детально и обоснованы. Выводы работы отличаются высокой информативностью, отвечают цели и поставленным задачам. Практические рекомендации подробны, позволят оптимизировать диагностический процесс по конкретным параметрам. В ходе изучения работы принципиальные замечания отсутствуют, возникшие вопросы обсуждены с диссертантом.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание работы, в соответствии с требованием п.25 положения о присуждении ученых степеней.

Заключение

Таким образом, диссертация Сафиной Елены Валентиновны на тему «Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук», является научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной научной задачи выявления ранних клинико-лабораторных маркеров риска формирования хронической болезни почек у детей с заболеваниями органов мочевой системы. Благодаря современным методам научного анализа, получены новые представления об интерпретации уровня VEGF-A в качестве маркера неблагоприятного или благоприятного течения патологии мочевой системы у детей раннего возраста. Результаты работы имеют существенное значение для развития нефрологии в педиатрии, что соответствует требованиям

п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции №62 от 25.01.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Сафиной Елены Валентиновны на тему: «Оптимизация подходов к оценке и коррекции структурно-функциональных нарушений при заболеваниях почек у детей раннего возраста» обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «28.» августа 2024 г. (протокол № 16А).

Заведующий кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор,
(шифр специальности 3.1.21. Педиатрия)

Захарова Ирина Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Захаровой И.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна

10.09.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Почтовый адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Фактический адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тел.: +7 (499) 252-21-04;

Факс: +7 (499) 254-98-05;

E-Mail: rmapo@rmapo.ru;

В диссертационный совет 21.2.074.02
на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(улица Репина, 3,
Г. Екатеринбург, 620028)
В аттестационное дело **Сафиной Е.В.**

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации.	Дмитрий Алексеевич Сычев Доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН, Ректор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Мирзаев Карин Бадавиевич Доктор медицинских наук, доцент Проректор по научной работе и инновациям
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Захарова Ирина Николаевна Доктор медицинских наук (3.1.21. – Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского
Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Миронова А.К., Османов И.М., Захарова И.Н., Пыков М.И., Туманова Е.Л., Морозов С.Л., Вокуева Т.И. Клинико-эхографические признаки острого повреждения почек у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Медицинский совет. 2021. № 17. С. 182–190. 2. Мальцев С.В., Сафина А.И., Михайлова Т.В. Гипофосфатемический рахит у детей - клинические и генетические аспекты, подходы к терапии // Практическая медицина. 2021. Т. 19. №1. С. 38-49. 3. Османов И.М., Захарова И.Н., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б., Шестериков Н.В., Иванина И.В. Комплексная противорецидивная терапия инфекции

- мочевыводящих путей у детей // Практика педиатра. 2021. № 2. С. 60–64.
4. Мальцев С.В. Эволюция представлений об инфекции мочевой системы у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022. Т. 101. № 3. С. 199-204.
 5. Цуцаева А.Н., Захарова И.Н., Еременко А.И., Минасян А.К., Климов Л.Я., Садовая А.С., Плут О.А. Лабораторные маркеры инфекции мочевых путей у детей: современное состояние и перспективы // Медицинский совет. 2022. Т. 16. № 19. С. 130–138.
 6. Захарова И.Н., Османов И.М., Бекмурзаева Г.Б., Мишуткина К.С. Инфекция мочевых путей у детей: новые данные // Практика педиатра. 2022. № 4. С. 76–79.
 7. Цуцаева А.Н., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Минасян А.К., Долбня С.В., Курьянинова В.А. Обеспеченность витамином d у детей с инфекцией мочевыводящих путей // Педиатрия. Consilium Medicum. 2023. № 2. С. 193–197.
 8. Захарова И.Н. Микробиом мочи у детей: как лечить, чтобы не повредить? // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19. № 2. С. 34–36
 9. Бекмурзаева Г.Б., Захарова И.Н., Османов И.М., Тамбиева Е.В., Шестериков Н.В., Иванина И.В., Кольбе О.Б., Пичугина Е.Г., Безрукова Г.Н. Современный подход к терапии инфекции мочевыводящих путей у детей в условиях нарастания антибиотикорезистентности // Практика педиатра. 2023. № 2. С. 60–64.
 10. Захарова И.Н., Гусева Н.Б., Аникин А.В., Бабанин И.Л., Бекмурзаева Г.Б., Бижева Д.В., Божендаев Т.Л., Босин В.Ю., Беспалюк О.И., Воробьева Л.Е., Гаткин Е.Я., Горяйнова А.Н., Гуревич А.И., Дерюгина Л.А., Джаватханова Р.И., Длин В.В., Данилов В.В., Заботина Э.К., Зайкова Н.М., Зоркин С.Н. и др. Методы исследования органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей / Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. Москва, 2023.
 11. Захарова И.Н., Бережная И.В.,

	Скоробогатова Е.В., Дмитриева Д.К., Черняева М.А., Курбакова Д.М. Формирование микробиоты младенца: мать-плацента - плод – ребенок // Медицинский совет. 2024. Т. 18. № 1. С. 269–275.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125993
Субъект РФ/Зарубежье	Город Москва
город	Москва
Улица	Баррикадная
Дом	2/1, стр.1
Телефон	(499) 252-21-04
e-mail	rmapo@rmapo.ru
Web-сайт	http://www.rmapo.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Доктор медицинских наук, доцент
проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук, доцента К.Б. Мирзаева заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., профессор



Чеботарева Татьяна Александровна