

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Настаушевой Татьяны Леонидовны по диссертации Барыгиной Лилии Анасовны «Клинико-диагностическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и уровня серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия

### **Актуальность выполненного исследования**

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в отношении диагностики, терапии и прогноза гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Однако, до настоящего времени данная патология у детей серьезна в отношении летальности и формирования хронической болезни почек (ХБП). Прогрессирование ХБП с развитием хронической почечной недостаточности у данной категории больных возможно уже в детском и подростковом возрасте. Известно, что эндотелиальная дисфункция имеет значение как для развития ГУС, так и для формирования ХБП. При этом, эндотелиальные нарушения развиваются до появления известных маркеров ХБП, таких как увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии. Немаловажную роль в патогенезе развития ХБП играет нарушение обмена серотонина. До настоящего времени в литературе не представлено четких данных по маркерам эндотелиальной дисфункции и серотонинового метаболизма у детей с ГУС. Не выяснено прогностическое значение для развития и прогрессирования ХБП эндотелиальной дисфункции и серотонина в крови и тромбоцитах. Исследования в этом направлении позволят определить ранние маркеры формирования и прогрессирования ХБП у детей в результате перенесенного ГУС.

На основании вышеизложенного работа Барыгиной Лилии Анасовны, посвященная изучению эндотелиальной дисфункции, метаболизма серотонина с целью диагностики и определения прогноза при ГУС у детей, является актуальной и своевременной.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. На основании результатов проведенного исследования установлено, что эндотелиальная дисфункция определяется уже в дебюте ГУС, нарастая по мере формирования и прогрессирования ХБП от I до V стадии. Автор выявила, что уровень серотонина и его метаболита повышается в плазме крови, в то время

как концентрация серотонина в тромбоцитах снижается при ГУС. Сохраняющиеся высокие значения серотонина и его метаболита в плазме крови, являются неблагоприятными для формирования и прогрессирования ХБП у детей с ГУС. Автор показала новые данные о взаимосвязи показателей серотонинергической системы при ГУС у детей с маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями артериального давления, функцией почек. Определены структурно-функциональные изменения сердца у детей с ХБП после перенесенного ГУС. Гипертрофические процессы миокарда левого желудочка выявлены уже на ранних стадиях ХБП. Доказательством прогностического значения эндотелиальной дисфункции и нарушений серотонинового обмена на формирование и прогрессирование ХБП у детей после перенесенного ГУС являются разработанные математические модели, позволяющие прогнозировать развитие ХБП и структурно-функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Представленные таблицы и рисунки подтверждают заявленные автором гипотезы, выводы и прогнозы.

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

Диссертантом адекватно сформулирована цель исследования, способствующая оптимизации диагностики и определению прогноза у детей с ГУС. Для решения поставленных цели и задач использованы современные методы обследования и статистической обработки полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве анализируемого материала, необходимого для получения статистически значимых результатов и обоснованных выводов. Автором проведен ретроспективный анализ 89 историй болезней детей с ГУС в возрасте от 2 до 17 лет, госпитализированных в нефрологическое и реанимационное отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» за период с 2006 по 2019 годы. Проспективное исследование включало 31 ребенка с ГУС, госпитализированных с 2019 по 2022 годы. Проводилось комплексное обследование 43 детей с ХБП разных стадий. Контрольную группу для сравнительного анализа эндотелиальной дисфункции и серотонинового обмена составили 26 условно здоровых детей.

Установленные Барыгиной Л. А. закономерности сопоставимы с результатами исследований различных авторов и свидетельствуют о высокой научной и практической значимости работы для педиатрии и нефрологии. Разработанные автором практические рекомендации по ранней диагностике и прогнозированию развития ХБП в результате перенесенного ГУС являются доказательными и обоснованными.

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

Научно-исследовательская работа Барыгиной Л. А. имеет высокую значимость для науки и практического здравоохранения. Полученные ею

результаты позволяют объективно оценить частоту формирования ХБП у детей после перенесенного ГУС. Выявленные изменения эндотелиальной функции и серотонинового обмена у детей с ГУС несомненно оптимизируют диагностику, а данные по формированию и прогрессированию ХБП, что позволит замедлить развитие почечной недостаточности.

Углубленное изучение эндотелиальной дисфункции, уровней серотонина в плазме крови, тромбоцитах и структурных характеристик миокарда при ГУС у детей расширяет теоретические знания о патогенезе, степени прогрессирования и развития ХБП при данной патологии. С учетом выявленных взаимосвязей эндотелиальной дисфункции и уровней серотонина с артериальным давлением, функцией почек доказано прогностическое значение для развития ХБП у детей в результате перенесенного ГУС.

Результаты работы широко обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня, включая международный. Автор является обладателем гранта Международного научного совета для молодых ученых ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (2021), гранта в рамках программы «Студенческий стартап» ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (2022). Барыгина Л. А.- победитель конкурса 50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан (2021, 2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу нефрологического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» и учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Разработан веб-сервис «ХБП.NET» (<http://hbp.net.ru/>), позволяющий оценить риск развития хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Результаты диссертационной работы могут использоваться в амбулаторно-поликлиническом и стационарном звене педиатрами, нефрологами, а также при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, врачей в медицинских ВУЗах.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 54 отечественных и 203 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 27 рисунками.

Во введении отражена актуальность проблемы, формулируется цель и задачи исследования, обосновывается новизна и практическая значимость полученных результатов, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены данные о ГУС и факторах, способствующих формированию и прогрессированию ХБП. Указана

классификация ГУС и триггеры его развития. Суммированы данные о роли эндотелиальной дисфункции и изменений серотонинергической системы в формировании ХБП при ГУС у детей. Выделены имеющиеся пробелы в знании по данным разделам. Обзор литературы является содержательным и отражает современное состояние проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно представлен дизайн исследования: условия проведения исследования, критерии включения и исключения детей, принимавших участие в исследовании на всех этапах, лабораторные и визуализирующие методы диагностики, критерии постановки диагноза, а также статистические методы, используемые автором.

В третьей –шестой главах собственных исследований представлены результаты подробного анализа анамнестических данных, клинического, лабораторного, инструментального исследования, а также специальных методов исследования детей с ГУС в дебюте заболевания, через год и в последующие годы. Проанализированы результаты сравнительного исследования эндотелиальной дисфункции, уровней серотонина в плазме крови и тромбоцитах, а также структурных изменений миокарда у детей с ГУС и условно здоровых.

В обсуждении содержится итог и анализ полученных результатов, с акцентами на наиболее важные стороны полученного фактического материала.

По теме диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 статьи, входящих в базу данных Scopus. Получен патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

В опубликованных работах полностью изложены полученные научные результаты, положения и выводы диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать диссертанту вопрос:

1. Наблюдали ли Вы детей после перенесенного ГУС с эндотелиальной дисфункцией и изменениями серотонинергической системы, но с нормальными анализами мочи (отсутствием протеинурии)?

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные положения, результаты и выводы, даёт полное представление о работе.


**Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Барыгиной Лилии Анасовны «Клинико-диагностическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и уровня серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Макаровой Тамары Петровны, представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – оптимизация диагностики и профилактики формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Барыгиной Лилии Анасовны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

#### **Официальный оппонент**

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет  
имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России)  
доктор медицинских наук (3.1.21 – Педиатрия)  
профессор

 Настаушева Т. Л.

15.05.2024

подпись профессора Настаушевой Т.Л.

заверяю

проректор по научно-инновационной деятельности  
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

 Будневский А.В.

Адрес ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; телефон +7 (473) 255-57-53; официальный сайт: <http://vrngmu.ru/>; E-mail: [mail@vrngmu.ru](mailto:mail@vrngmu.ru).