

“Утверждаю”

**Проректор по научной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Самарский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Лауреат премии Правительства Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор Игорь Леонидович Давыдкин**



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Барыгиной Лилии Анасовны на тему: «Клинико-диагностическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и уровня серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом», представленную в диссертационный совет 21.2.012.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия

Актуальность темы исследования

Проблема гемолитико-уремического синдрома (ГУС) остается весьма актуальной для современной педиатрии, что обусловлено не только развитием острого повреждения почек в дебюте заболевания, но и сохраняющейся высокой летальностью, тяжелыми последствиями в виде развития хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии, кардиологических и других экстраренальных осложнений. В последнее время достигнут прогресс в понимании патогенетических механизмов развития хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако, до сих пор остается неясным чем обусловлено прогрессирование поражения почек у ряда пациентов и каковы предикторы неблагоприятного исхода в хроническую болезнь почек.

На сегодняшний день множество исследований подтверждают, что вызванная шига-токсинами эндотелиальная дисфункция, приводящая к тромботической микроангиопатии, играет ключевую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома. В отечественной литературе эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве одного из ключевых аспектов, определяющих прогрессирование почечной патологии. В последнее время особую значимость придают связи эндотелиальной дисфункции с изменениями в серотонинергической системе. Ответ сосудов на серотонин (5-НТ) зависит от целостности эндотелиальной выстилки, если она нарушена, что наблюдается при гемолитико-уремическом синдроме, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосудов. Предполагается, что нарушение метаболизма серотонина, нарушение его захвата и высвобождения, при повреждении эндотелиальных клеток способствует повышению уровня серотонина в плазме крови, который может участвовать в воспалении и фиброзе, наблюдаемых после повреждения почек, что играет решающую роль в формировании хронической болезни почек.

Комплексное изучение эндотелиальной дисфункции и изменений серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом и оценка их роли в формировании почечной патологии позволит определить их клиническое значение в прогрессировании поражения почек и формировании кардиоваскулярных нарушений уже на ранних стадиях гемолитико-уремического синдрома.

Таким образом, сформулированная Л.А. Барыгиной цель исследования диссертационной работы – определение клинико-диагностического и прогностического значения эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина и его метаболита у детей с гемолитико-уремическим синдромом, является актуальной и обоснованной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в научной работе Л.А. Барыгиной проведено комплексное исследования маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 и оксида азота) и серотонинергической системы (содержания серотонина в плазме крови и в тромбоцитах, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови и суточной моче) у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

По результатам комплексного исследования маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей серотонинергической системы у детей с ГУС

установлено, что дисфункция эндотелия определяется в острой стадии заболевания, нарастает по мере формирования и прогрессирования стадий хронической болезни почек.

Выявлено, что активная стадия гемолитико-уремического синдрома сопровождается повышением уровня серотонина и 5-ГИУК в плазме крови и снижением содержания серотонина в тромбоцитах и отношения 5-ГИУК/5-НТ в плазме крови. Сохраняющиеся высокие значения серотонина и 5-ГИУК в плазме крови, являются предикторами формирования и прогрессирования ХБП у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Диссертантом получены новые данные о взаимосвязи показателей серотонинергической системы при гемолитико-уремическом синдроме у детей с маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями артериального давления, скоростью клубочковой фильтрации, креатинина, аланинаминотрансферазы. Определены структурно-функциональные изменения сердца у детей с гемолитико-уремическим синдромом с исходом в хроническую болезнь почек в зависимости от стадии. Повышенные значения толщины задней стенки левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка, характеризующие гипертрофические процессы миокарда левого желудочка, выявлены уже на ранних стадиях развития хронической болезни почек.

Доказано как изолированное влияние серотонина в плазме крови на прогрессирование хронической болезни у детей с ГУС, так и в сочетании с показателями серотонина в тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови и соотношения 5-ГИУК/5-НТ. Разработаны математические модели, позволяющие на ранних стадиях гемолитико-уремического синдрома прогнозировать развитие хронической болезни почек и структурно-функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Научно-практическая ценность полученных автором результатов

Теоретическая значимость результатов проведенного исследования заключается в получении новых сведений об особенностях поражения почек у детей с ГУС посредством оценки показателей эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах, его метаболита 5-ГИУК в плазме крови и суточной моче. Полученные Л.А. Барыгиной данные также расширяют теоретические представления о возможности применения данных показателей в качестве дополнительных критериев прогноза развития ХБП и их ассоциации со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Практическая значимость заключается в том, что автором предложено использование веб-сервиса «ХБП.NET» (<http://hbp.net.ru/>) для оценки вероятности риска развития хронической болезни почек у детей перенесших гемолитико-уремический синдром на основании многофакторного анализа полученных данных как клинического, так и лабораторного исследования с использованием алгоритмов глубокого машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей.

Для более точного прогнозирования риска развития хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом диссертантом предложено комплексное обследование пациентов с гемолитико-уремическим синдромом с оценкой содержания серотонина в плазме крови, тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови, с подсчетом риска развития хронической болезни почек при помощи формулы (патент на изобретение №2797633 «Способ прогнозирования развития риска и прогрессирования хронической болезни почек у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома») в остром периоде и ежегодно после перенесенного гемолитико-уремического синдрома.

Научно обоснована и показана целесообразность изучения эндотелиальной дисфункции и показателей серотонинергической системы у детей с гемолитико-уремическим синдромом, как факторов, способствующих формированию и прогрессированию хронической болезни почек.

Личный вклад автора

В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии самого автора на всех этапах исследования: от постановки цели, задач и разработки дизайна исследования, до обсуждения результатов и выводов. Автором лично изучены истории болезней детей с гемолитико-уремическим синдромом за 2006-2019 гг., полное клиническое обследование детей за 2019-2022 гг., взятие материалов для проведения специальных методов исследования, анализ и статистическая обработка полученных результатов, оформление диссертации и публикаций по теме работы. Также диссертантом разработан веб-сервис «ХБП.NET» (<http://hbp.net.ru/>), на основании многофакторного анализа полученных данных исследования с использованием алгоритмов глубокого машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей. 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).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и обсуждении результатов

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом материалов исследования, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных.

Научно обоснованное изложение информационного материала, полученного с применением современных методов исследования, не вызывают сомнения в достоверности приведенных данных.

Работа выполнена на современном методологическом уровне. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

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

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 162 страницах машинописного текста, написана грамотно, результаты исследований иллюстрированы 27 рисунками и 28 таблицами. Список литературы включает 257 источников, из них 54 отечественных и 203 иностранных.

Введение лаконично и точно представляет актуальность проблемы и целесообразность поиска путей ее решения. Цель и задачи ясно и конкретно обосновывают научный поиск автора.

В обзоре литературы автор представляет аналитический обзор публикаций о характере течения ГУС у детей и современных исследованиях ранних маркеров развития ХБП. Диссертантом обобщены данные исследований дисфункции эндотелия и метаболизма серотонина у детей с почечной патологией. Из представленных данных становится очевидной необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет значимую роль в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Во второй главе представлен дизайн исследования и достаточно подробно описаны общеклинические, специальные и статистические методы

исследования, использованные для решения поставленных задач. Количество обследованных больных и объем проведенных исследований достаточны.

Третья глава посвящена клинической характеристике всех пациентов с ГУС, включенных в исследование в результате ретроспективного анализа 89 историй болезни детей в возрасте от 2 до 17 лет, госпитализированных в нефрологическое и реанимационное отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» за период с 2006 по 2019 годы и проспективного исследования 31 ребенка с ГУС, госпитализированных с 2019 по 2022 годы, которые были разделены на две группы в зависимости от исхода в ХБП.

Автором выявлены предикторы неблагоприятного исхода ГУС, такие как мужской пол, отсутствие диареи в продромальный период заболевания, длительность олигоанурического периода, выраженный мочевого синдром, выраженный лейкоцитоз, длительная тромбоцитопения, повышение показателей АЛТ, АСТ, ЛДГ, дефицит активности ADAMTS-13, экстраренальные проявления и применение методов заместительной почечной терапии.

В четвертой главе приведены результаты исследования маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с ГУС. Доказана ключевая роль в развитии и формировании хронической болезни почек таких наиболее важных эндотелиальных факторов как оксид азота и эндотелин-1. В результате проведенных исследований показано, что у детей с ГУС с исходом в ХБП наблюдается эндотелиальная дисфункция, начиная с I стадии развития ХБП. Содержание в сыворотке крови эндотелина-1 и оксида азота у пациентов с хронической болезнью почек зависит от стадии ХБП и усугубляется при прогрессировании от I к V стадии ХБП.

В пятой главе представлена оценка уровня серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови, их соотношения, серотонина в тромбоцитах и 5-ГИУК в суточной моче и оценка их роли в формировании ХБП у детей с ГУС. Впервые диссертантом в качестве дополнительного маркера прогрессирования ХБП после перенесенного ГУС у детей рассматривается изменения в серотонинергической системе. Достоверное повышение концентраций серотонина и его метаболита в плазме крови выявлено у пациентов с ГУС с исходом в ХБП, что свидетельствует о повышенном высвобождении и нарушении захвата серотонина тромбоцитами как на остrote заболевания, так и по мере прогрессирования стадий ХБП.

В работе рассмотрена возможность прогнозирования риска прогрессирования ХБП с помощью неинвазивной методики определения концентрации 5-ГИУК в суточной моче, используемой в качестве косвенного

показателя уровня серотонина в плазме крови. Данный способ удобен для применения в амбулаторной практике как для врача-педиатра, так и для врача-нефролога при последующем диспансерном наблюдении детей после перенесенного ГУС.

В шестой главе приведены результаты оценки риска развития кардиоваскулярной патологии у детей с ГУС с исходом в ХБП. Установлено, что изменения в серотонинергической системе и эндотелиальная дисфункция оказывают комплексное воздействие на развитие патологических изменений миокарда, как за счет стимуляции кардиомиоцитарных и фибробластных серотониновых рецепторов, так и за счет их участия в развитии артериальной гипертензии.

Автором выявлено, что уже на ранних стадиях ХБП, у детей после перенесенного ГУС характерны структурно-функциональные изменения сердца, характеризующие развитие гипертрофии миокарда левого желудочка: повышенные значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). ИММЛЖ соответствующий 99-му перцентилю распределения, имели 4,3% детей с ХБП I стадии, 13,04% детей с ХБП III стадии и 17,4% детей с ХБП V стадии, что свидетельствует о гипертрофии миокарда левого желудочка у детей. Выделена группа высокого риска по развитию гипертрофии миокарда левого желудочка: ИММЛЖ, соответствующий 95-му перцентилю распределения, выявлен у 8,7% детей с ХБП I стадии, 21,7% детей с ХБП II стадии, 34,8% детей с ХБП III стадии.

В заключении Л.А. Барыгина обобщает полученные результаты исследования, которые свидетельствуют о достижении поставленной цели и решении сформулированных задач.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы автором, логично вытекают из материала диссертации, убедительно аргументированы и соответствуют поставленным задачам, отражают научную новизну и практическую значимость результатов исследования.

Диссертация выполнена в соответствии с предъявляемыми современными требованиями, представляет самостоятельное, логически завершенное научное исследование, в котором предложено решение важных научных задач, соответствующих заявленной научной специальности.

В целом диссертационная работа Л.А. Барыгиной оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации ее автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений, выносимых на защиту, полученных данных и выводов нет.

Научные положения диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – педиатрия.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертации, отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат полностью соответствуют содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных результатов в научной печати

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, включая 5 статей в журналах, входящих в список рецензируемых научных изданий по специальности 3.1.21 – педиатрия, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 3 статьи были опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин.

Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний и вопросов к диссертационной работе Л.А. Барыгиной нет.

Заключение

Диссертационная работа Барыгиной Лилии Анасовны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Макаровой Тамары Петровны на тему: «Клинико-диагностическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и уровня серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по определению клинико-диагностического и прогностического значения эндотелиальной дисфункции, уровня серотонина и его метаболита у детей с гемолитико-уремическим синдромом, что имеет существенное значение для медицины, а именно педиатрии и нефрологии.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертационное исследование отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации к кандидатским диссертациям, изложенным в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024г. №62), а ее автор Барыгина Лилия Анасовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на заседании кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №10 от 3 мая 2024 года.

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии,
Заслуженный работник высшей школы РФ
доктор медицинских наук, профессор,
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

«3» 05 2024 г.

 / Лилия Ильинична Мазур

Подпись д.м.н., профессора,
заведующего кафедрой госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России
Л.И. Мазур заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

«03» 05 2024



 / Ольга Вячеславовна Борисова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 443099, Приволжский федеральный округ, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Телефон: +7 (846) 374-10-01
E-mail: info@samsmu.ru
Веб-сайт: https://samsmu.ru/