

**«Утверждаю»**

проректор по научной работе ГБОУ  
ВПО ВолгГМУ Минздрава России

М.Е. Стаценко

2015 г.



### **Отзыв**

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации  
Рябовой Евгении Анатольевны «Изменения мочевой системы у детей  
с лимфомами в динамике», представленной на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.08- педиатрия**

#### **Актуальность темы**

Изменения мочевой системы у детей является одной из актуальных проблем медицины, несмотря на то, что в последние годы достигнуты определенные успехи в отношении диагностики и лечения этой патологии.

В последние годы возрос интерес к поиску новых биомаркеров поражения почек, в том числе и острого повреждения почек. Ведущее место среди них занимают такие показатели как, цистатин С, цитокин интерлейкин-18 (IL-18), желатин-ассоциированный липокалин нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек (KIM-1), что подтверждается многочисленными публикациями последних 5 лет.

Гетерогенность лимфоидных опухолей определяет особенности и разнообразие поражения почек. Симптомы почечной патологии могут предшествовать установлению диагноза «лимфомы», выявляется одновременно с ним или наблюдаться в более поздние сроки.

В связи с внедрением в детскую онкологию интенсивного программного лечения и возможного развития токсического поражения почек, чрезвычайно важна ранняя диагностика поражения мочевой

системы у детей с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе лимфомами, с целью своевременной коррекции терапии и предупреждения развития острого повреждения почек

Именно острое повреждение почек способствует увеличению длительности пребывания пациентов в стационаре и повышает риск летальности.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Рябовой Е.А., посвященное повышению качества диагностики и профилактики острого повреждения почек у детей с лимфомами является весьма актуальным.

### **Связь темы с планом соответствующей отрасли науки**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема утверждена на заседании Ученого совета ГБОУ ВПО ВГМА им.Н.Н.Бурденко Минздрава России 27.04.2009 года, протокол № 6.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна кандидатской диссертации Рябовой Евгении Анатольевны заключается в том, что впервые проведено комплексное динамическое исследование показателей, отражающих функцию почек, у детей с лимфомами на этапах: до начала, на фоне проведения и после окончания интенсивной полихимиотерапии (ПХТ). Показано, что поражение почек у детей с лимфомами преимущественно характерно на этапе проведения полихимиотерапии. Выявлено, что поражение почек при неходжкинских лимфомах у детей на этапе полихимиотерапии выражено в большей степени, по сравнению с больными с лимфомой Ходжкина. Установлено, что острое повреждение почек токсического характера имело место только у детей с неходжкинскими лимфомами. Определена

диагностическая значимость уровня цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомами, а так же его уровень в комбинации с креатинином для оценки скорости клубочковой фильтрации.

Зафиксировано, что сохраняющийся повышенный уровень цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей после окончания ПХТ, может быть связан с возможным формированием хронической болезни почек у этих пациентов.

### **Практическая значимость полученных результатов**

В результате проведенного исследования установлено, что оценка уровня креатинина, мочевины, рСКФ, функции концентрирования, анализов мочи, УЗИ почек на различных этапах стационарного наблюдения детей с лимфомами позволяют выявить пациентов с поражением почек и своевременно корректировать проводимую терапию. Определение вышеуказанных показателей в динамике (до, на фоне и после проведения ПХТ) особенно важно для детей с неходжкинскими лимфомами с целью выявления тяжелого токсического поражения почек, включая острое повреждение почек. Исследование цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомами целесообразно для повышения эффективности диагностики острого повреждения почек. Автор так же предположила, что сохранение повышенного уровня цистатина С и интерлейкина-18 после окончания терапии лимфомы позволяет выделить группу риска по возможному поражению почек и проводить динамическое исследование показателей, отражающих функции почек, в дальнейшем.

### **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. Для выявления значимых

различий между зависимыми группами использовался t-критерий Стьюдента. В большинстве случаев были использованы непараметрические методы анализа: двухмерный дисперсионный анализ по Фридману (непараметрический ANOVA повторных измерений). Многофакторный анализ прогностических признаков выполнялся методом регрессии по Коксу. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводился с помощью критерия  $\chi^2$ .

С целью определения изменений в мочевой системе у детей с лимфомами проведено динамическое исследование следующих показателей: уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации; мочевого синдрома: протеинурии, гематурии, лейкоцитурии. Определена также функция концентрирования, экскреция солей с мочой, изменения почек по данным УЗИ, измерено артериальное давление. Проведено исследование новых маркеров почечного повреждения – цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови. Исследование вышеперечисленных параметров проводились у 40 больных лимфомами в динамике: до, на фоне и после окончания интенсивной полихимиотерапии. Анализ результатов исследования проведен в общей группе (40 пациентов) и отдельно в группах пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – соответственно, у 28 и у 12 больных детей. Таким образом, было проанализировано в динамике у 40 больных минимум 120 результатов каждого из вышеперечисленных показателей.

### **Личный вклад автора**

Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, Личное участие заключается так же в непосредственном участии в проведении клинического обследования, лечения и динамического наблюдения пациентов с лимфомами. Лично автором выполнены исследования по определению концентрации цистатина С и

интерлейкина-18 в сыворотке крови. Сформирована компьютерная база клинико-лабораторных данных, выполнена статистическая обработка с анализом результатов с последующим анализом и интерпретацией (доля участия - 95%).

### **Рекомендации по использованию результатов**

В диссертационной работе рассматриваются различные клинико-лабораторно-инструментальные проявления поражения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике - на трех этапах стационарного наблюдения (до начала, на фоне и после проведения химиотерапии).

Новыми и практически значимыми являются результаты по исследованию маркеров повреждения почек у детей с лимфомами, таких как цистатин С и интерлейкин-18 в сыворотке крови.

Результаты диссертационной работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в работе детских учреждений здравоохранения, включая гематологические центры, а также в учебном процессе педиатрических кафедр медицинских вузов при чтении лекций, проведении практических занятий со студентами и слушателями факультетов последипломного образования.

Результаты исследования прошли апробацию и внедрены в практическую деятельность БУЗ ВО «ВОДКБ №1», материалы диссертации включены в учебный процесс кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

### **Публикации**

В 9 опубликованных работах достаточно полно изложены материалы выполненной диссертации, отражающие различные аспекты проведенных автором исследований, причем 3 работы опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК.

Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации закономерно следуют из полученных результатов и полностью отражают суть выполненной работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, со строгим научным стилем изложения полученных материалов, иллюстрирована таблицами и рисунками.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы на конференциях, включая международный уровень. Замечаний и вопросов по существу выполненной работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Рябовой Евгении Анатольевны «Изменения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Т.Л.Настаушевой, является законченной научной квалификационной работой, в которой решается актуальная задача педиатрии по улучшению диагностики и профилактики поражения мочевой системы у детей с лимфомами, на разных этапах стационарного наблюдения, что имеет важное практическое значение для педиатрии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, а также по объему материала и методическому уровню диссертационная работа Рябовой Евгении Анатольевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рябова Евгения Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08- педиатрия.

Отзыв на диссертацию Рябовой Евгении Анатольевны «Изменения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике» обсужден и утвержден на заседании сотрудников кафедры детских болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 4 от «23» мая 2015 г.

Заведующий кафедрой детских болезней  
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

М.Я. Ледяев

Подпись д.м.н., профессора М.Я. Ледяева заверяю  
Ученый секретарь ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
Минздрава России, д.м.н., профессор



А.А. Воробьев

Адрес: 400131, г. Волгоград  
Площадь Павших Борцов, д.1  
тел.: 8(442) 385005  
e.mail: post@volgmed.ru