

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего нефрологическим отделением НИИ педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Цыгина Алексея Николаевича по диссертации Гревцевой Евгении Александровны на тему: «Маркеры острого повреждения почек у детей с лейкозами», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы диссертации

Острое повреждение почек является грозным осложнением многих критических состояний, главным образом случаясь в стационаре. Так например, острое повреждение почек (ОПП) может сопровождать интенсивную терапию при опухолевых заболеваниях и негативно влиять на прогноз. Острые лейкозы занимают лидирующее место по частоте среди гемобластозов у детей. К настоящему времени разработаны четкие протоколы терапии острых лейкозов, способствующие благоприятному прогнозу у большинства детей. Однако данная терапия включает нефротоксические препараты, используемые в больших дозах, а синдром лизиса опухолевых клеток может сопровождаться высвобождением огромного количества пуринов, провоцирующих канальцевую обструкцию солями мочевой кислоты. Поэтому развитие ОПП при использовании различных протоколов полихимиотерапии весьма вероятно. В этой связи существует сопроводительная, в том числе ощелачивающая терапия для профилактики развития ОПП при острых лейкозах там, где имеются высокие факторы риска для повреждения почек. Более того, интенсивная иммуносупрессия может привести к сепсису, как одной из частых причин ОПП. Диагностика ОПП на ранних стадиях очень важна для более эффективной терапии и предотвращения поздних (тяжелых) стадий, которые неблагоприятно влияют на прогноз. Однако, несмотря на разработанную

международную классификацию ОПП у детей – pRILFE, для пациентов с острыми лейкозами она не нашла широкого применения. До настоящего времени неизвестна частота развития ОПП на различных этапах стационарного лечения пациентов. Неизвестна диагностическая роль новых маркеров повреждения почки, а именно цистатина С (Cis-C) и интерлейкина 18 (IL-18). Представляет интерес сравнительная оценка изменений показателей крови и мочи у детей с острыми лейкозами (ОЛ) при ОПП и выбор наиболее эффективных диагностических маркеров.

В связи с вышеизложенным, работа Гревцевой Евгении Александровны, посвященная повышению эффективности диагностики ОПП у детей с острыми лейкозами, является актуальной в теоретическом и практическом отношении.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

В диссертации на основании международной классификации ОПП у детей- pRILFE определена частота и тяжесть поражения почек у детей с острыми лейкозами на различных стадиях стационарного лечения: до начала химиотерапии (ХТ), при ее проведении и после окончания. Установлено, что ОПП чаще развивается в период интенсивной ХТ, но может диагностироваться и до начала и после окончания лечения. Автор выявила, что у отдельных больных ОПП может развиваться неоднократно. Показано, что у большинства больных ОПП лимитируется на начальных нетяжелых стадиях, таких как «риск» и «повреждение». В работе определены факторы риска развития ОПП при острых лейкозах, которыми являются гиперлейкоцитоз до начала ХТ, нелимфобластные варианты заболевания, рецидивы лейкоза. Выявлено, что развитие ОПП, особенно его тяжелые стадии, ассоциируются с риском летального исхода при ОЛ у детей. Автор подтвердила, что основными маркерами ОПП при ОЛ у детей являются скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по сывороточному креатинину, уровень сывороточного креатинина и уровень цистатина С сыворотки крови. При ОЛ у детей также выявлено повышение IL-18 в крови,

снижение Са, протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. Данные изменения недостаточно патогномоничны и возможны без развития ОПП.

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

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Результаты работы основаны на проспективном наблюдении за 140 пациентами с острым лейкозом в возрасте от 10 дней до 17,5 лет. Период наблюдения составил 6 лет. Больные обследованы в динамике на четырех этапах пребывания в стационаре: до начала ХТ, на фоне интенсивного лечения, в период поддерживающей ХТ и после ее окончания. В работе применены современные методы лабораторных исследований, включая новые маркеры повреждения почки - уровень IL-18 и Cis-C.

Новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнения. Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Практическая значимость результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

В работе рассмотрены фундаментальные аспекты оптимизации диагностики ОПП у детей при острых лейкозах. Используемая автором международная классификация ОПП у детей определила стадии поражения почек, что является необходимым для разработки тактики терапии. Доказана важность динамического исследования основных маркеров ОПП – креатинина сыворотки крови, СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину, Cis-C крови, особенно в период интенсивной ХТ. Для определения ранних стадий ОПП информативны более высокие диагностические возможности СКФ, рассчитанной по сывороточному

креатинину, по сравнению только с уровнем креатинина в сыворотке крови. Полученные автором данные предоставляют педиатрам, реаниматологам, онкогематологам четкие диагностические критерии ОПП, а также изменения показателей крови и мочи, которые возможны при ОЛ, но сами по себе не являются маркерами острого повреждения почек. Результаты диссертационной работы Гревцевой Е.А. необходимо рекомендовать для использования в онкогематологических отделениях детских стационаров.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах и построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Литературный указатель включает 217 работ.

Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора.

Обзор литературы логично структурирован, в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Анализ литературы доказывает актуальность выбранной темы диссертации.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дано подробное описание дизайна исследования, детали химиотерапии различных вариантов ОЛ у обследованных больных, использованных методов исследования. Исследование проведено с соблюдением этических аспектов.

В третьей-четвертой главах собственных исследований представлены результаты проведенного обследования пациентов. Проанализирована диагностическая значимость для ОПП различных показателей крови и мочи у детей с острыми лейкозами. С использованием современных методов статистической обработки материала, убедительно показано диагностическое значение для ОПП при ОЛ у детей таких маркеров, как уровень креатинина, цистатина С в сыворотке крови, СКФ, рассчитанной по креатинину. Установлена частота и тяжесть ОПП у детей с ОЛ в различные периоды химиотерапии. Показаны факторы риска развития ОПП при ОЛ.

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, что указывает не только на эрудированность Гревцевой Е.А., но и на умение делать правильные выводы и оценивать дельнейшие перспективы.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, монография, получен патент на изобретение.

Данные диссертации используются в практической работе БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1». Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России. Полученные автором результаты можно использовать для оптимизации диагностики ОПП при лейкозах у детей в детских стационарах. По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии хотелось задать диссертанту следующие вопросы: 1. Каково, хотя бы приблизительно соотношение форм ОПП (ренальная, преренальная, ассоциированная с кристаллами мочевой кислоты, канальцевым некрозом и т.п.) при ОЛ? 2. Всем ли пациентам с ОЛ, планируемым на полихимиотерапию показана ощелачивающая инфузионная терапия?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, достаточно полно отражает содержание диссертации, содержит научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором печатных работ.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Гревцевой Евгении Александровны на тему: «Маркеры острого повреждения почек у детей с лейкозами», выполненная под руководством доктора медицинских наук,

профессора Настаушевой Т.Л., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной педиатрии по оптимизации диагностики острого повреждения почек у детей с острыми лейкозами.

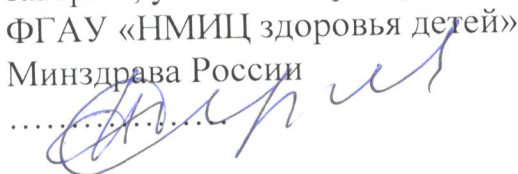
По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Гревцевой Евгении Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий нефрологическим отделением
НИИ педиатрии Федерального
государственного автономного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

 Цыгин А.Н.

Подпись профессора Цыгина А.Н.
заверяю, ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России



Адрес: г.Москва, Ломоносовский пр. д. 2, стр.1,
тел.: (499) 132-27-55, эл.почта:tsygin@nczd.ru
Дата: 29.11.2017



 Цыгин А.Н.