

ОТЗЫВ

оппонента, доктора медицинских наук, профессора Макаровой Тамары Петровны на диссертационную работу Башировой Зили Рамилевны на тему «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Работа Башировой Зили Рамилевны посвящена изучению клинического и прогностического значения показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта для разработки ранних критериев их прогрессирования.

Тема диссертационной работы является актуальной, так как аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и синдром Альпорта, наиболее часто встречающиеся в структуре наследственно обусловленных, заболеваний почек с прогрессирующим течением. Неуклонный рост во всем мире пациентов с хронической болезнью почек, в том числе с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность, заставляет постоянно искать ранние и чувствительные маркеры прогрессирования, с целью пролонгировать додиализный этап. Используемые в настоящее время показатели снижения почечных функций при ХБП у детей не в полной мере отражают степень поражения паренхимы почек при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта, или отсрочены во времени. Изучение предикторов прогрессирования при данной патологии – маркеров дисбаланса синтеза и протеолиза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, как основы формирования тубулоинтерстициального фиброза, позволяет прогнозировать неблагоприятное течение заболевания и оптимизировать подход к ранней терапии у пациентов.

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

Исследования проведены на достаточном количестве клинического материала – обследовано 84 ребенка: 40 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, 32 ребенка с синдромом Альпорта и контрольную группу составили 12 детей без почечной патологии. Все использованные в диссертационной работе методы исследования современны и информативны. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке, накопление, корректировка, систематизация исходной информации и

визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016, статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, США). Выбор методологии анализа производился в соответствии с параметрами выборки полученного датасета и поставленными задачами исследования. Была использована параметрическая и непараметрическая статистика, сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия Фишера, а также современные методы регрессионного и корреляционного анализов. Выбор метода анализа для каждого конкретного случая использовался после проверки целевой выборки на соответствие и применимость конкретной модели (использованы тесты на нормальность для определения применимости параметрических и непараметрических методов анализа, прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых, для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа и пр.). Все выше изложенное позволяет считать сформулированные в работе научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Впервые установлено, что тяжесть артериальной гипертензии, увеличение суммарного объема почек, снижение индекса интегрального захвата у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек коррелирует с выраженностью дисбаланса в системе протеолиза, прежде всего, за счет повышенного уровня ингибиторов матричных металлопротеиназ (тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и ингибитора активатора плазминогена 1 типа) в сыворотке крови и моче.

Доказано, что прогностически неблагоприятными маркерами прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек являются высокий сывороточный и мочевого уровни активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, высокий мочевого уровень тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 типа и низкий коэффициент матричной металлопротеиназы 2 типа к тканевому ингибитору матричных металлопротеиназ 2 типа в сыворотке крови.

Установлено, что чем тяжелее артериальная гипертензия, развитие протеинурии нефротического уровня у детей с синдромом Альпорта, тем более выражен дисбаланс в системе протеолиза, прежде всего, за счет сниженного уровня матриксной металлопротеиназы 9 типа в крови и моче и повышенного уровня ингибиторов матриксных металлопротеиназ – ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в моче. Не выявлено связи факторов протеолиза в крови и моче у детей с синдромом Альпорта в зависимости от наличия сенсоневральной тугоухости.

Маркерами прогрессирующего течения синдрома Альпорта являются низкий уровень матриксной металлопротеиназы 9 типа и высокий – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в сыворотке крови и в моче.

Разработаны научно обоснованные математические прогностические модели для выявления больных с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта с высоким риском прогрессирования.

Работа З.Р. Башировой выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных клиничко-инструментальных методов исследования. Статистический анализ данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования и вытекают из содержания работы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования в соавторстве опубликовано 10 печатных работ, в том числе 2 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней. В работах полностью отражены основные результаты и выводы исследования.

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

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, изложена на 234 страницах машинописного текста на русском языке, иллюстрирована 32 рисунками и 109 таблицами, что в полной мере отражает содержание работы. Работа выполнена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение.

Во введении показано современное состояние проблемы и обоснована актуальность исследования, сформулированы его цель и задачи. Представлены научная новизна, прикладное практическое значение результатов исследования. В главах приводится детальная клиническая характеристика обследованных больных, описываются методы, применявшиеся при обследовании больных, отражены результаты собственных исследований, при статистической обработке материалов исследований использованы адекватные статистические методы. В заключении представлен анализ основных результатов по всем разделам диссертации, из которого логично вытекают 6 выводов, соответствующих цели и задачам исследования. Достоверность выводов базируется на достаточном числе проведенных исследований, использовании адекватных и информативных методик статистической обработки цифровых данных. Содержание диссертации, результаты и выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат по содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации. По своей актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, теоретической и практической значимости автореферат полностью соответствует диссертационной работе. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

В процессе оппонирования диссертации возникли вопросы:

1. Как долго Вы наблюдали пациентов в катамнезе и как менялись изучаемые показатели в зависимости от сроков наблюдения?
2. Есть ли корреляция между морфологической выраженностью фиброза почек и уровнем/активностью факторов системы протеолиза у пациентов с синдромом Альпорта?
3. На основании полученных данных, можете ли Вы предлагать метод определения показателей протеолиза для мониторинга эффективности нефропротективной терапии?

Заключение

Таким образом, диссертация Башировой Зили Рамилевны на тему: «Клинико-прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек и синдромом Альпорта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной

работой, в которой содержится решение важной задачи по установлению клинического и прогностического значения показателей уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови и моче у детей при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдроме Альпорта для разработки ранних критериев их прогрессирования, что имеет существенное значение для медицинской науки. По актуальности, научной новизне, практической значимости и полученным результатам диссертационная работа Башировой Зили Рамилевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ №426 от 20.03.2021 г.), а ее автор, Баширова Зили Рамилевна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Оппонент:

Профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (научная специальность 3.1.21. Педиатрия), доктор медицинских наук, профессор

Т.П. Макарова

«23» января 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.П. Макаровой заверяю:

Ученый секретарь Учёного совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



И.Г.Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России).

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49; +7(843) 236-06-52; rector@kazangmu.ru, оф.сайт: <https://kazangmu.ru>