

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей отделением онкогематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» доктора медицинских наук, Мяковой Натальи Валериевны по диссертации Рябовой Евгении Анатольевны на тему: «Изменения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Среди опухолей детского возраста лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы занимают третье место по частоте после лейкозов и опухолей мозга. При лечении по современным протоколам выживаемость этой категории пациентов составляет 70-99%. Клинические проявления различных видов лимфом во многом обусловлены преимущественной локализацией и массой опухоли. Поражение почек и мочевыводящей системы может быть связано с несколькими факторами: опухолевая инфильтрация, нарушения кровоснабжения, синдром острого лизиса опухоли, токсические действия лекарственных препаратов и пр. Острое повреждение почек может привести к развитию острой почечной недостаточности, которая не только потребует дополнительных терапевтических воздействий, но и может скомпрометировать лечение основного заболевания, т.к. проведение интенсивной химиотерапии предполагает наличие удовлетворительной функции почек. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в отношении лечения лимфом у детей, сохраняется и летальность пациентов при развитии ОПН. Таким образом, объективная оценка клинико-лабораторно-инструментальных данных, изучение диагностической и прогностической значимости биомаркеров, таких как цистатин С и интерлейкин-18

при подозрении на повреждение мочевой системы у детей с лимфомами, в том числе на острое повреждение почек, является важной задачей, решение которой позволит проводить профилактические мероприятия и вовремя начинать терапию ОПП.

В связи с вышеизложенным работа Рябовой Е.А. посвящена решению актуальной задачи – повышению эффективности диагностики и профилактики поражения мочевой системы у детей с лимфомами с целью улучшения сопроводительного лечения.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности
научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Результаты работы основаны на обследовании и наблюдении 40 детей с лимфомами. Обследование осуществлено в динамике: до начала, на фоне проведения и после окончания полихимиотерапии.

Всем пациентам проводилось комплексное исследование, которое включало в себя клиническое обследование, общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализы мочи, определение функций почек, визуализирующие методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости, почек, РКТ органов грудной и брюшной полости). С целью уточнения основного диагноза проведено морфологическое исследование костного пунктата, трепанобиоптата (при ЛХ), биоптата лимфатических узлов, гистологическое исследование субстрата опухоли, цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое/иммуногистохимическое исследования. В качестве новых маркеров повреждения почек проведено количественное определение цистатина С и

интерлейкина – 18 в сыворотке крови «сэндвич» методом иммуноферментного анализа (ELISA).

В РФ до настоящего времени не проводилось работ по оценке почечных функций и разработке подходов к диагностике и профилактике ОПП у детей с лимфомами, поэтому новизна исследования 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.

В диссертации Рябовой Е.А. 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.

Установлено, что поражение почек у детей с лимфомами характерно на этапе проведения полихимиотерапии и заключается в повышении уровней креатинина, мочевины, снижении скорости клубочковой фильтрации, снижении функции концентрирования, появлении протеинурии, гематурии, лейкоцитурии.

При сравнении двух групп детей с лимфомами, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, автор выявила различия по поражению мочевой системы, которые изменяются в динамике.

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

Также выявлено прогностическое значение уровней цистатина С и интерлейкина-18 в сыворотке крови у детей с лимфомами на фоне проведения и после окончания

терапии. Убедительно показана связь между повышением уровня цистатина С в сыворотке крови, выше нормативных значений, и развитием острого повреждения почек.

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

Исследования 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. Поражение почек у детей с ЛХ в период ПХТ не является тяжелым и имеет обратимый характер. Определение вышеуказанных показателей в динамике (до, на фоне и после проведения ПХТ) особенно важно для детей с НХЛ с целью выявления тяжелого токсического поражения почек, включая ОПП. Исследование цистатина С в сыворотке крови у детей с лимфомами целесообразно для повышения эффективности диагностики ОПП. Сохранение повышенного уровня цистатина С и интерлейкина-18 после окончания терапии лимфомы позволяет выделить группу риска по возможному развитию ХБП и проводить динамическое исследование показателей, отражающих функции почек, в дальнейшем.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах и построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Работа

иллюстрирована 19 таблицами и 46 рисунками. Литературный указатель включает 206 работ, из них 150 зарубежных.

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

Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Структура обзора построена логично: вначале описывается определение и распространенность лимфом, отражаются различные варианты лимфом у детей, описываются современные методы терапии. Обзор литературы читается легко и с интересом. Анализ литературы доказывает актуальность выбранной темы диссертации.

Во второй главе «Материал и методы исследования» дано подробное описание пациентов, описаны методы, используемые для выявления изменений мочевой системы у детей с лимфомами.

В третьей-четвертой главах собственных исследований представлены результаты оценки показателей мочевой системы у детей с лимфомами в динамике: до начала, на фоне и после окончания полихимиотерапии, а так же представлены полученные данные новых маркеров повреждения почек у детей. С использованием различных современных методов статистической обработки материала, которые включают двухмерный дисперсионный анализ по Фридману (непараметрический ANOVA повторных измерений) описаны результаты исследования цистатина С и интерлейкина-18, которые также связаны с исходом заболевания. В заключении автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Данные диссертации используются в практической работе БУЗ ВО «ВОДКБ №1», а также в учебном процессе на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные автором результаты можно использовать для ранней диагностики острого повреждения почек у пациентов с лимфомами, а также в динамике после окончания интенсивной терапии с целью улучшения прогноза. По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

В порядке дискуссии хотелось задать диссертанту следующие вопросы: 1. влияет ли наличие генетических полиморфизмов на клиренс метотрексата и/или на его гематологическую токсичность? 2. Когда при лимфомах возникает синдром системного повреждения капилляров?

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 Рябовой Евгении Анатольевны на тему: «Изменения мочевой системы у детей с лимфомами в динамике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является завершенной научной

квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной педиатрии - повысить эффективность диагностики и профилактики поражения почек у детей с лимфомами на разных этапах стационарного наблюдения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Рябовой Евгении Анатольевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент

заведующая отделением онкогематологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Федеральный научно-клинический
центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н.



Н.В. Мякова

Подпись Мяковой Н.В. заверяю,
ученый секретарь
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Федеральный научно-клинический
центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н., профессор




Е.А. Спиридонова

26.11.2015

Сведения об
организации:

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
Федеральный Научно-клинический Центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева
Министерства здравоохранения Российской Федерации
117198, Москва, улица Саморы Машела, д.1
тел. (495) 937-50-24, факс (495) 935-55-10, e-mail: info@niidg.ru