

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,  
заведующего кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии  
Л.Н. Роговой

на кандидатскую диссертацию А.А. Цыплакова на тему:

**«Механизмы повреждения почек при синдроме  
интраабдоминальной гипертензии» (клинико-экспериментальное  
исследование),**

представленную в диссертационный совет Д 208.094.03 по  
специальности **14.03.03 – патологическая физиология.**

### *Актуальность темы*

Известно, что более чем у тридцати процентов детей, находящихся в критическом состоянии, выявляется синдром интраабдоминальной гипертензии. Особенно часто синдром развивается у новорождённых с дефектами брюшной стенки, диафрагмальными грыжами или с атрезией пищевода с наличием трахеопищеводного свища, так как повышенное давление в брюшной полости приводит к нарушению кровотока в бассейне нижней полой вены и в артериях, питающих органы брюшной полости и забрюшинного пространства. Осложнения синдрома - полиорганная недостаточность, завершающаяся в 40-60% летальным исходом. Но и в случаях более благоприятного течения наступает хронизация процесса в первую очередь в таком жизненно важном органе как почки, снижая продолжительность и качество жизни. В этой связи представленная проблема представляется актуальной.

Стандартные методы диагностики нарушения функции почек в большинстве своем инвазивны и не всегда позволяют судить о степени их повреждения, поэтому разработка неинвазивных методов ранней диагностики почечной дисфункции при синдроме интраабдоминальной гипертензии является приоритетной задачей. Это подтверждает целесообразность дальнейшего изучения механизмов повреждения почек у детей, патогенетического обоснования принципов рациональной и эффективной стратегии диагностики заболевания.

Представленная работа посвящена разработке критериев ранней диагностики интраабдоминальной гипертензии, а также профилактики развития означенного синдрома, что делает тему рассматриваемого диссертационного исследования, несомненно, актуальной.

Работа имеет не только большое практическое, но и теоретическое значение. Автором диссертации разрабатывается важная проблема современной хирургии – механизмы повреждения почек при синдроме повышения интраабдоминального давления. При этом до сих пор остается предметом дискуссии критическая величина давления в брюшной полости, по достижении которой можно думать о развитии синдрома интраабдоминальной гипертензии.

### ***Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций***

В работе использован современный комплексный методологический подход на основе определения физиологических, морфологических, биохимических, иммуноферментных показателей повреждения почечной паренхимы.

Автором впервые была проведена комплексная динамическая оценка спектра биомаркеров ангиогенеза, воспаления, повреждения почечной паренхимы у детей с синдромом интраабдоминальной гипертензии малоинвазивным методом. Определены особенности изменения изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести патологического процесса. Полученные результаты сопоставлены с данными стандартного клинико-лабораторного исследования, создавая достоверную доказательную базу для научных положений, выводов, рекомендаций.

Автор экспериментально подтвердил ведущее значение гипоксически-ишемического компонента в механизмах повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии, смоделированной на новорожденных крысятах.

Проведена разносторонняя статистическая обработка полученных клинических и экспериментальных данных. Статистическая обработка результатов исследования производилась методами непараметрической статистики с применением корреляционного анализа Спирмена с использованием пакета прикладных программ. Критерии достоверности различий были рассчитаны с использованием непараметрических методов с поправкой для множественных сравнений. Наглядный графический материал позволяет легче интерпретировать полученные результаты и делать конкретные выводы.

Положения, выносимые автором на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере проистекают из результатов исследования, аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации фрагментов диссертационных работ. Фрагменты диссертации и положения диссертационного исследования нашли широкое обсуждение на различных научных форумах.

### *Достоверность и новизна исследования, полученных результатов*

Работа выполнена на достаточном экспериментальном и клиническом материале. Достоверность результатов, полученных А.А. Цыплаковым не вызывает сомнений. Работа отличается новизной. В экспериментальной части диссертации получены результаты, доказывающие иницирующую роль повышения интраабдоминального давления в доклинических и клинических проявлениях почечной недостаточности. Автор доказал, что ведущим звеном в патогенезе изучаемого синдрома является гипоксия как проявление нарушения почечного кровотока и развивающиеся вследствие этого метаболические расстройства. Диссертант установил, что структурно-морфологические изменения в паренхиме почек предшествуют функциональным нарушениям. А.А. Цыплаковым определена ведущая роль васкулоэндотелиального фактора роста в запуске механизмов повреждения и защиты на уровне органо-тканевого кровотока в почках. Доказано, что повышение его уровня предшествует появлению традиционных лабораторных показателей нарушения функций почек и развитию клинической картины почечной недостаточности.

Автором разработан комплексный подход в изучении молекулярных и клеточных механизмов нарушения функций почек, экспериментально установлены взаимосвязи между интраабдоминальной гипертензией и морфо-функциональными нарушениями со стороны почек. Удачно выбрана экспериментальная модель, позволяющая экстраполировать основные патогенетические и патоморфологические процессы, выявленные в клинических условиях интраабдоминальной гипертензии.

Впервые комплексно были исследованы показатели ангиогенеза, воспаления и повреждения почек у новорожденных с синдромом абдоминальной гипертензии, как в сыворотке крови, так и в моче в динамике развития изучаемой патологии. Выявлено, что поддержание концентрации биомаркеров на повышенном уровне после ликвидации синдрома абдоминальной гипертензии и клинического разрешения почечной недостаточности свидетельствует о глубоких структурных повреждениях тонких структур нефрона.

### ***Значимость для науки и практики полученных результатов***

Полученные в диссертационной работе А.А. Цыплакова результаты значимы, как для теоретической, так и практической медицины. Показана целесообразность использования изученных маркеров поражения почечной паренхимы, ангиогенеза вследствие гипоксии и воспаления в ранней диагностике почечной недостаточности и выборе тактики ведения новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии.

Для практического здравоохранения предложен алгоритм неинвазивной ранней диагностики дисфункции почек при интраабдоминальной гипертензии у новорожденных с пороками развития, позволяющий выбрать рациональную тактику лечения и контроля над эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в работу детских хирургических стационаров, перинатальных центров, оформлены в виде учебно-методических пособий для студентов медицинских ВУЗов и факультетов.

### ***Оценка содержания диссертации***

Работа написана в традиционном стиле, изложена на 176 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Результаты исследований проиллюстрированы 22 таблицами и 26 рисунками. Имеющиеся стилистические погрешности и опечатки не влияют на сущность выполненного исследования, могут быть легко исправлены.

Приведенный указатель литературы включает 186 источников, из них 57 отечественных и 129 зарубежных, что свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта в изучаемой области, при этом треть представленных источников литературы датированы 2011-2016 гг.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, полностью отражает современное состояние вопроса, который стал целью диссертационного исследования.

Дизайн научной работы логичен, экспериментальные модели адекватны и корректны, материал собственных исследований достаточный, позволяет решить поставленные перед диссертантом задачи. Работа выполнена на клиническом (35 пациентов и 20 человек группы сравнения) и экспериментальном материале (100 новорожденных крысят) с использованием современных лабораторных методов исследования.

Раздел собственных исследований, представленный главами с 3 по 6, содержит информацию об изменениях метаболического, биохимического и цитокинового профиля на фоне абдоминального синдрома гипертензии. Автором в экспериментальной части диссертационного исследования доказана ключевая роль гипоксии в механизмах повреждения почек при повышенном внутрибрюшном давлении и возможность выявления раннего ишемического повреждения почечной паренхимы путем определения фактора роста эндотелия сосудов. Главным вектором исследования стало обнаружение молекулярных маркеров нефропатии при интраабдоминальной гипертензии. В диссертационном исследовании А.А. Цыплакова использован всесторонний анализ полученных результатов, поэтапное сопоставление данных молекулярного, гемодинамического, морфологического методов исследования с результатами общепринятого стандартного комплекса клинично-лабораторно-инструментального обследования пациентов.

Использование многогранного корреляционного анализа позволило создать алгоритм ранней диагностики почечной дисфункции. Определены новые звенья повреждения нефрона на молекулярном уровне при изучаемой патологии.

В заключительной главе «Обсуждение результатов исследования» проводится анализ патогенетической взаимосвязи нарушения функции почек, изменений содержания молекулярно-клеточных маркеров повреждения почечной паренхимы со степенью тяжести интраабдоминальной гипертензии. Заключение написано с глубоким знанием изучаемого вопроса. Полученные результаты позволили автору построить схему патогенеза повреждения почек, которая обосновывает ключевое значение ишемии и гипоксии в запуске структурного повреждения почек с развитием их дисфункции, что расширяет круг представлений о нефропатии при синдроме интраабдоминальной гипертензии.

**Вопросы:**

Принципиальных замечаний по работе нет, однако хотелось бы получить ответы на вопросы уточняющего характера, не затрагивающие научной ценности представленного исследования, а именно:

1. Почему в эксперименте для оценки ранних функциональных изменений почек при изучаемом синдроме использовали определение почасового диуреза и концентрации креатинина в крови?
2. В связи, с чем в работе сделан акцент на оценку функций дистального отдела канальцевого аппарата нефрона?

3. Чем вы объясните выбор для исследования цитокинового механизма регулирования воспаления моноцитарного хемоаттрактантного протеина – 1?

4. Чем продиктован выбор сроков исследования в клинике у пациентов с изучаемым синдромом?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Цыплакова Алексея Александровича «Механизмы повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной задачи патофизиологии – выявление одного из ведущих звеньев повреждения почек при синдроме интраабдоминальной гипертензии и патогенетическое обоснование тактики ведения и мониторинга состояния пациента. По актуальности, объёму материала, методическому уровню исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842. Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а ее автор Цыплаков А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

**Заведующий кафедрой патофизиологии,**

**клинической патофизиологии**

**ФГБОУ ВО ВолгГМУ**

**Минздрава России,**

**доктор медицинских наук,**

**профессор**



**Людмила Николаевна Рогова**

**400131, г. Волгоград,**

**площадь Павших борцов, дом 1.**

**Тел.: +7 (8442) 38-53-64**

**e-mail: [rogova.ln@mail.ru](mailto:rogova.ln@mail.ru)**

**Подпись д.м.н., профессора**

**Л.Н. Роговой**

**«Заверяю»**

**Ученый секретарь д.м.н.,**

**профессор**

12/IX-16с



**Александр Александрович Воробьев**

