

**Письменный отзыв официального рецензента**

д.м.н, профессора кафедры педиатрии и неонатологии НАО «Медицинский университет Караганды»  
Дюсеновой Сандугаш Болатовны по диссертационной работе Балмухановой Алтынай Максатовны на  
тему: «Клинико-диагностическая значимость фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с  
хронической болезнью почек», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по  
специальности 6D110100 – «Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) <b>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей</b>	Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – «Наука о жизни и здоровье».

		<b>научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</b>	
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u> /не раскрыта	<p>Диссертационная работа вносит существенный вклад в медицинскую науку, а ее важность полностью раскрыта. Важность диссертационной работы обоснована решением весьма актуальной проблемы – ранней диагностикой осложнений хронической болезни почек у детей (минерально-костные нарушения, сердечно-сосудистые изменения, анемия), что позволит своевременно разрабатывать адекватную стратегию ведения пациентов детского возраста. Исследования диссертанта направлены на поиск ранних маркеров-предикторов осложнений ХБП у детей.</p> <p>Содержание диссертационного исследования отчетливо демонстрирует клинко-диагностическую значимость маркера из группы фосфатонинов – фактора роста фибробластов 23 в оценке развития осложнений хронической болезни почек у детей.</p> <p>Полученные данные вносят существенный вклад в развитие медицины, в частности, педиатрии, детской нефрологии и имеют весомое теоретическое и практическое значение для здравоохранения.</p>
3.	Принцип	Уровень самостоятельности:	Диссертант непосредственно принимала

	самостоятельности	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Высокий;</b></li> <li>2) Средний;</li> <li>3) Низкий;</li> <li>4) Самостоятельности нет</li> </ol>	<p>участие во всех этапах исследования: от формирования концепции, постановки цели и задач, разработки дизайна исследования, до теоретической и практической реализации.</p> <p>Диссертантом был осуществлен самостоятельно закуп и разовый ввоз мультиматриксного иммуноферментного набора для количественного определения фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) производства Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия) за счет личных средств.</p> <p>В рамках проведения исследовательской работы диссертантом самостоятельно проведен набор клинического материала.</p> <p>Балмухановой А.М. проведены литературный поиск по проблеме исследования, составлена база данных для каждого этапа исследования, определен уровень FGF-23 в сыворотке крови пациентов, на высоком современном уровне проведена статистическая обработка полученных данных, интерпретация результатов с построением математической прогностической модели. Полученные данные позволили автору сформулировать выводы и разработать практические рекомендации.</p> <p>Таким образом, вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой самостоятельности исследователя в процессе выполнения работы.</p>
4.	Принцип внутреннего	4.1 Обоснование актуальности	Бремя хронической болезни почек (ХБП),

единства	диссертации: 1) <b>Обоснована;</b> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	<p>как в когорте взрослого населения, так и детского, велико и оказывает влияние на социальные, медицинские и общечеловеческие уровни жизни. Распространенность ХБП у взрослого населения с поправкой на возраст по данным National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2018 годы стабилизировалась на уровне 14% и не имеет тенденции к снижению [Kibria GMA, Crispen R., 2020]. Распространенность ХБП среди детей составляет от 15 до 74.4 случаев на 1 млн.детей. Смертность среди таких детей в 30-50 раз выше, чем в общей детской популяции [Nivedita Kamath, Arpana Iyengar, 2019], а уровень развивающихся осложнений значительно влияет не только на физическое состояние детей, но и значительно меняет психосоциальное состояние не только детей, но и их окружение [Kamath N.,Iyengar A.A., 2017]</p> <p>FGF 23 является одним из важных маркеров дисфункции почек, развития сердечно-сосудистых и минерально-костных осложнений. Но эти исследования преимущественно проводились на взрослой популяции, данные у детей отрывочные, а их бремя остается не ясным. Более того, остаются без внимания доклинические стадии ХБП, что является важным и ключевым моментом для разработки методов ранней диагностики.</p>
----------	---	--

			<p>Необходимо отметить, что автор всесторонне изучила особенности изменения фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек и научно обосновала клинико-диагностическую значимость FGF-23.</p> <p>Таким образом, диссертационная работа Балмухановой А.М., направленная на комплексное исследование морфо-генетического белка FGF-23 у детей с ХБП и определение его клинико-диагностической значимости, является актуальной и своевременной, отвечает запросам современной медицины в педиатрической и нефрологической службе, и соответствует государственным программам развития здравоохранения.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>Отражает;</b></li> <li>2) Частично отражает;</li> <li>3) Не отражает</li> </ol>	<p>Диссертационная работа представляет собой завершённый труд, содержание которого полностью отражает тему диссертации, основную идею, что подтверждается во всех разделах диссертации.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>соответствуют;</b></li> <li>2) частично соответствуют;</li> <li>3) не соответствуют</li> </ol>	<p>Диссертантом сформулирована конкретная и чёткая цель, для достижения которой были поставлены пять задач исследования по теме диссертации, при решении которых методологически правильно отобраны объекты исследования, применены современные методы исследования и статистического анализа данных. Каждая последующая задача логично связана с</p>

		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b><u>полностью взаимосвязаны;</u></b></li> <li>2) взаимосвязь частичная;</li> <li>3) взаимосвязь отсутствует</li> </ol>	<p>предыдущей и направлена на реализацию поставленной цели.</p> <p>Диссертационная работа написана лаконично, последовательно. Все разделы и положения диссертации характеризуются внутренним единством и логической взаимосвязанностью.</p> <p>Обзор литературы написан на достаточно высоком уровне, логически связан с критическим анализом материала, что характеризует соискателя как сложившегося ученого.</p> <p>В главе Материал и методы автором детально и всесторонне характеризуется клинический материал исследования, дается подробное описание методов исследования, с акцентом на проведение основного метода – ИФА на определение уровня FGF-23 в сыворотке крови детей.</p> <p>В главе Результаты собственных исследований подробно раскрываются полученные результаты, приводятся статистические критерии значимости, имеется графическое представление данных. Каждый подраздел имеет логическое умозаключение и обоснование.</p> <p>В главе Заключение представлен сравнительный анализ с обсуждением и обоснованием полученных результатов.</p> <p>Сформулированные автором выводы</p>
--	--	--	--

		<p>согласуются с поставленными целью и задачами исследования, что и определяет логическую взаимосвязь и единство полученных результатов.</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>критический анализ есть;</b></li> <li>2) анализ частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</li> </ol>	<p>Автором был проведен сравнительный критический анализ научных исследований в изучаемой области на основе мировых литературных данных.</p> <p>Балмухановой А.М. предлагается использование FGF-23 в диагностике осложнений на ранних стадиях, при этом предложенные автором решения аргументированы и оценены с позиции возникших осложнений. Более того, разработанная автором математическая прогностическая модель является практическим решением клинического течения ХБП у детей в условиях отсутствия возможности лабораторного определения FGF-23.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>полностью новые;</b></li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%)</li> </ol>	<p>Основные результаты диссертационного исследования обладают достаточной степенью научной новизны, так как автором:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Впервые у детей с ХБП проведено комплексное исследование по определению FGF-23 от ранней до терминальной стадии, причем повышенный его уровень был выявлен уже на второй стадии.</li> <li>2. Научно обоснована корреляционная тесная обратная связь FGF-23 со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (<math>r=-0,826</math>,</li> </ol>

$p < 0,001$ ), выявлены значимые различия в зависимости от артериального давления (АД) ( $p < 0,001$ ) и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ( $p < 0,001$ ). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20359).

3. Впервые у детей с ХБП установлена обратная связь FGF-23 с уровнем гемоглобина ( $r = -0,615$ ,  $p < 0,001$ ), сывороточным железом ( $r = -0,493$ ,  $p < 0,001$ ) и коэффициентом насыщения трансферрина ( $r = -0,331$ ,  $p = 0,004$ ). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №20459).

4. Установлено, что FGF-23 является ранним маркером изменений минерально-костного обмена; при этом выявлена взаимосвязь FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена: положительная – с паратиреоидным гормоном ( $r = 0,807$ ,  $p < 0,001$ ) и фосфором ( $r = 0,473$ ,  $p < 0,001$ ), обратная – с уровнями общего ( $r = -0,361$ ,  $p = 0,002$ ), и ионизированного кальция ( $r = -0,305$ ,  $p = 0,009$ ) и 25(OH) витамином Д ( $r = -0,332$ ,  $p = 0,004$ ). (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №19182).

5. Впервые нами была разработана математическая прогностическая модель для

			<p>выявления повышенного уровня FGF-23 по принципу дерева решений на основании доступных в практике клинико-лабораторных параметров. (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №18925).</p> <p>По каждому пункту научной новизны автором получено Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?  1) <b><u>полностью новые;</u></b>  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Сформулированные автором выводы полностью новые и логичные, соответствуют поставленным задачам исследования. Заключение и выводы отражают основные положения диссертационного исследования, выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:  1) <b><u>полностью новые;</u></b>  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Разработанная Балмухановой А.М. математическая прогностическая модель для выявления повышенного уровня FGF-23 по принципу дерева решений заслуживает особой оценки. Модель обладает высокой чувствительностью (98%), доступна для применения в практике. Разработка апробирована в ходе исследования, имеются соответствующие акты внедрения и свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты,</p>

			<p>охраняемые авторским правом.</p> <p>Диссертационная работа имеет свою завершенность, научный анализ проведен с использованием соответствующих статистических методов и критерий. Автором четко сформулированы 5 выводов, обоснование которых представлено на достаточно высоком доказательном уровне, и их достоверность не вызывает сомнений:</p> <p>1. Выявлены основные причины развития хронической болезни почек у детей в Казахстане: врожденные аномалии развития мочевыделительной системы – 69,86%, гломерулярные заболевания - 17,81%. Определены значимые особенности клинического течения: нарушение физического развития - 32,88%; синдром артериальной гипертензии - 30,14%; гипертрофия левого желудочка - 38,36%; анемия- 50,68%; гиперфосфатемия - 38,36%; вторичный гиперпаратиреоидизм - 41,1%.</p> <p>2. Установлено, что FGF-23 нарастает от стадии к стадии, при этом выявляется у 53,3% детей уже на второй стадии, повышаясь в 1,7 раза и достигает максимума на пятой стадии, увеличиваясь в 14,7 раза. Отмечается увеличение уровня FGF-23 при высоком артериальном давлении в 4,2 раза (<math>p &lt; 0,001</math>), при гипертрофии</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <b>основаны</b>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	

			<p>левого желудочка в 5,54 раза (<math>p &lt; 0,001</math>), имеется обратная достоверная связь FGF-23 со стандартизированной оценкой роста детей (z-score) (<math>r = -0,256</math>, <math>p = 0,029</math>).</p> <p>3. Выявлено, что высокий уровень FGF-23 отмечается в 96,67% случаев у детей с ренальной анемией, имеется обратная достоверная взаимосвязь FGF-23 с гемоглобином (<math>r = -0,615</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), с уровнем сывороточного железа (<math>r = -0,493</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) и TSAT (<math>r = -0,331</math>, <math>p = 0,004</math>).</p> <p>4. Обоснована взаимосвязь FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена: паратиреоидным гормоном (<math>r = 0,807</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), фосфором (<math>r = 0,473</math>, <math>p &lt; 0,001</math>), общим кальцием (<math>r = -0,361</math>, <math>p = 0,002</math>), ионизированным кальцием (<math>r = -0,305</math>, <math>p = 0,009</math>) и 25(OH) витамином Д (<math>r = -0,332</math>, <math>p = 0,004</math>).</p> <p>5. Разработана математическая модель прогнозирования повышенного значения FGF-23 по методу дерева решений с использованием доступных параметров.</p> <p>Чувствительность модели составила 98%, общий процент верно предсказанных значений составил <math>82,2 \pm 4,5\%</math>.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому	Основные положения, выносимые на защиту:

		<p>положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <b><u>доказано</u></b>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <b><u>нет</u></b></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <b><u>да</u></b>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <b><u>широкий</u></b></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <b><u>да</u></b>;</p> <p>2) нет</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Фактор роста фибробластов 23 типа (FGF-23) представляет собой морфо-генетический белок костного происхождения (фосфатонин), уровень которого прогрессивно нарастает со снижением почечной функции, и зависит от некоторых особенностей клинического течения ХБП у детей.</li> <li>2. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) ассоциируется с показателями статуса железа, в частности, с гемоглобином, сывороточным железом и коэффициентом насыщения трансферрина.</li> <li>3. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) является ранним маркером минерально-костных и сердечно-сосудистых нарушений у детей с ХБП.</li> <li>4. Разработанная математическая прогностическая модель позволяет своевременно выявить повышенное значение фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) с целью раннего определения группы риска по развитию минерально-костных и сердечно-сосудистых осложнений у детей с ХБП.</li> </ol> <p>Основные положения диссертационной работы имеют высокий уровень доказательности, что подтверждается</p>
--	--	--	--

			<p>результатами методов статистической обработки данных (корреляционно-регрессионный анализ, U-тест Манна-Уитни, Крускал-Уоллиса, точный критерий Фишера и т.д.), не являются тривиальными, находят широкий уровень применения и отражены в публикациях автора в международных рецензируемых изданиях (Medicina, WoS - Q2, Scopus – 59 процентиль; NDT, WoS - Q1) и изданиях из перечня КОКСОН.</p>
8.	<p>Принцип достоверности источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Диссертационная работа имеет концепцию, для обоснования которой автором разработан четкий, логический дизайн (материал, принцип формирования групп, методы и анализ результатов исследования).</p> <p>Методология исследования подробно представлена в главе 2 – Материал и методы.</p> <p>Работа выполнена на достаточном клиническом материале (188 детей), методологический и методический уровни соответствуют международным стандартам и требованиям выполнению научных исследований.</p>
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с</p>	<p>В целом работа проведена на высоком методологическом уровне и демонстрирует способность автора к анализу полученных фактов. Достоверность каждого полученного результата подтверждается статистической обработкой с помощью современных</p>

		<p>применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <b>да;</b> 2) нет</p>	<p>статистических методов исследования и графическим представлением в программе SPSS Statistics version 26 (IBM Corp., США).</p> <p>Достоинством работы является иллюстративность оформления диссертационной работы в виде таблиц, рисунков, подтверждающих статистическую обработку результатов с помощью современных статистических методов исследования, таких как расчет критерия Манна-Уитни, однофакторный дисперсионный анализ, критерий Краскела-Уолиса, корреляционно-регрессионная зависимость. Применение современных методов в статистической обработке позволило автору получить достоверные результаты, которые имеют научную новизну и практическую ценность.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) <b>да;</b> 2) нет</p>	<p>Диссертация носит прикладной клинический характер. Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены соответствующими методами статистической обработки.</p>

		<p>8.4 Важные утверждения <b>подтверждены</b>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все важные утверждения, приводимые в диссертационной работе, подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу, с подробным указанием авторов и печатного издания.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <b>достаточны</b>/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>В диссертационной работе автором проведен подробный последовательный анализ литературных данных, преимущественно международного уровня. Библиографический список включает в себя 180 источников зарубежной и 10 источников отечественной литературы.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <b>да</b>; 2) нет</p>	<p>Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие педиатрии и нефрологии, имеют весомое значение для прогресса науки в данных областях. Результаты используются в учебном процессе. У автора имеется 4 акта внедрения в учебный процесс на всех уровнях образования в медицинском ВУЗе.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <b>да</b>; 2) нет</p>	<p>Практическое значение диссертационной работы, выполненной автором самостоятельно, на высоком научном и методологическом уровне, и направленной на решение актуальной проблемы, не вызывает сомнений. Результаты исследования составляют резерв в снижении детской смертности и заболеваемости и соответствуют</p>

			<p>профилактической направленности педиатрии.</p> <p>Огромный интерес представляют данные о возможности использования FGF 23 в качестве раннего маркера осложнений ХБП у детей, что несомненно важно, поскольку позволяет разработать своевременную стратегию по их предотвращению и в итоге, снизить не только детскую инвалидность, но и смертность.</p> <p>Автор имеет 4 акта внедрения в практическую деятельность на уровне ПМСП и стационара.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <b>полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Автором сформулированы следующие практические рекомендации, которые являются полностью новыми, доступными и воспроизводимыми на уровне ПМСП и стационара:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Для ранней диагностики осложнений ХБП и своевременных мероприятий по их нивелированию всем детям с выставленным диагнозом ХБП рекомендуется проводить исследование уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сыворотке крови методом ИФА независимо от стадии заболевания.</li> <li>2. С целью прогнозирования высокого уровня FGF-23 у детей с ХБП рекомендуется использовать разработанный нами алгоритм в виде дерева решений.</li> <li>3. Детей с установленной гипертрофией левого</li> </ol>

			<p>желудочка рекомендуется расценивать как группу риска для высокого уровня FGF-23, а, следовательно, всех связанных с ним нарушений в организме.</p> <p>4. В случае обнаружения высокого уровня FGF-23 лабораторным путем либо путем прогнозирования следует рассматривать пациента как группу высокого риска в отношении анемии, минерально-костных нарушений, а также деятельности сердечно-сосудистой системы.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>высокое;</b></li> <li>2) среднее;</li> <li>3) ниже среднего;</li> <li>4) низкое.</li> </ol>	<p>Диссертационная работа Балмухановой А.М. изложена в традиционном стиле, включает в себя введение, обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованных источников. В целом, работа написана на достаточно высоком исследовательском уровне, ее отличает легкость восприятия, строгая логичная последовательность изложения материала. Исследовательская работа написана с соблюдением правил академической честности, автором лично проведен весь объем исследования, правила цитирования соблюдены. Работа основательно проиллюстрирована 11 таблицами и 40 рисунками.</p>

Диссертационная работа Балмухановой Алтынай Максатовны на тему «Клинико-диагностическая значимость фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) у детей с хронической болезнью почек» является научно-квалификационной работой, написана единолично и содержит новые научные результаты, что вносит весомый вклад в развитие науки. В диссертации сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научной проблемы.

Работа выполнена с соблюдением принципов самостоятельности, внутреннего единства, научной новизны, достоверности, практической ценности, академической честности и соответствует требованиям, предъявляемым «Правилами присуждения степеней» МОН РК, и ее автор Балмуханова Алтынай Максатовна заслуживает присуждения ей степени доктора философии PhD.

Официальный рецензент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии  
НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

