

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук

Комаровой Ольги Викторовны на диссертационную работу

Орловой Ольги Михайловны на тему: «Клиническое значение системы «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при гемолитико-уремическом синдроме у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - педиатрия

Актуальность избранной темы

Основной причиной острого повреждения почек у детей в возрасте до 5 лет по-прежнему остается гемолитико-уремический синдром, определяя актуальность исследований в данной области. Активное изучение гистологических изменений, патогенетических механизмов, особенностей течения и исходов различных форм гемолитико-уремического синдрома в последнее время значительно улучшило понимание проблемы. В то же время остается множество вопросов в прогнозировании тяжести течения гемолитико-уремического синдрома, факторов неблагоприятного исхода, решение которых привело бы к оптимизации терапевтических подходов как в остром периоде заболевания, так и при дальнейшем наблюдении.

Значение дисбаланса в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» изучалось при поражениях сердечно-сосудистой системы и головного мозга, системном воспалительном ответе и системных заболеваниях, новой коронавирусной инфекции. Согласно литературным данным, результаты исследования данной системы при гемолитико-уремическом синдроме носят противоречивый характер, а в Российской Федерации подобные исследования не проводились.

Целью представленной диссертационной работы явилось усовершенствование диагностических подходов у пациентов с типичным и атипичным гемолитико-уремическим синдромом на основании оценки

изменений в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» и ее клинической и прогностической значимости.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Автором в ходе комплексного ретроспективного и проспективного исследования на большом когорте пациентов проведена оценка состояния системы «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» у детей с типичной и атипичной формой гемолитико-уремического синдрома, что расширяет представления об её участии в процессе патологического тромбообразования.

Выявлено, что при типичном гемолитико-уремическом синдроме у преимущественного большинства пациентов снижается активность и концентрация ADAMTS13, в ряде случаев повышается активность и концентрация фактора фон Виллебранда, тромбоцитопения потребления развивается у всех пациентов. В остром эпизоде атипичного ГУС активность и концентрация ADAMTS13 снижается реже, активность и концентрация фактора фон Виллебранда в четверти и половине случаев, тромбоцитопения развивается у 98,6% пациентов.

Продемонстрирован однонаправленный, но различный по степени выраженности, характер изменений в системе «ADAMTS13–vWF–тромбоциты» при типичном и атипичном ГУС.

Доказана информативность активности ADAMTS13 в оценке тяжести течения различных форм ГУС.

Установлено, что дефицит активности ADAMTS13 ассоциирован с более тяжелым течением как типичного, так и атипичного гемолитико-уремического синдрома, увеличивая риск развития острого повреждения почек с потребностью в заместительной почечной терапии. У пациентов с типичной формой заболевания также повышается риск развития полиорганной дисфункции, церебральной недостаточности и отека легких, при атипичном гемолитико-уремическом синдроме определяется более длительная тромбоцитопения.

Доказано, что дисбаланс в системе определяет тяжесть течения острого эпизода типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома, но не влияет на отдаленный прогноз.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования имеют важное практическое значение, не только обосновывая необходимость оценки показателей системы «ADAMTS13-фактор фон Виллебранда-тромбоциты» с целью прогнозирования тяжести течения острого периода гемолитико-уремического синдрома у детей, но и улучшая диагностический алгоритм и тактику ведения пациентов с данным заболеванием. Также в результате подробного и длительного анализа состояния почечных функций у детей, перенесших типичный гемолитико-уремический синдром и находящихся в ремиссии атипичной формы заболевания, доказана целесообразность катамнестического наблюдения на протяжении всего периода детства с целью предотвращения прогрессирования хронической болезни почек.

Результаты настоящего исследования применяются в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа, в нефрологическом отделении ДГКБ св. Владимира ДЗМ, а также в учебном процессе на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа написана по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа изложена на 199 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 рисунками и 45 таблицами. Список литературы включает 215 ссылок, из которых 11 – отечественных, 204 – иностранных авторов.

Во введении четко обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, приводятся научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе детально изложен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Приведены современные сведения, касающиеся эпидемиологии, этиологии, патогенеза и лечения гемолитико-уремического синдрома у детей. Интересным представляется наличие в этой главе обновленных данных о различных формах гемолитико-уремического синдрома, в том числе крайне редких. Подробно освещаются новейшие сведения о системе гемостаза и изменении ее функционирования при гемолитико-уремическом синдроме. Отдельный раздел посвящен исследованию изменений ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда при различных патологических состояниях. Следует отметить, что в библиографическом указателе, в основном, представлены публикации последних 10 лет, в том числе и за 2021 год.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» написана подробно и содержит богатый иллюстративный материал в виде таблиц, что существенно облегчает восприятие. Детализированная характеристика пациентов демонстрирует лабораторные и клинические особенности течения различных форм гемолитико-уремического синдрома у детей. Достоинством работы можно считать наблюдение пациентов в катамнезе, как в раннем, так и отдаленном. Обследование детей включало стандартный набор клинко-лабораторных тестов, применяемых у всех больных с острым повреждением почек. Стоит отдельно подчеркнуть высокий методологический уровень. К специальным методам относились определение активности и антигена ADAMTS13, фактора фон Виллебранда, а также ингибитора ADAMTS13. Следует отметить грамотное применение современных статистических и математических методов обработки данных.

Глава 3 посвящена изучению изменений металлопротеазы ADAMTS13, фактора фон Виллебранда и тромбоцитов при типичном и атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей. Автором проведена оценка изменений ADAMTS13, фактора фон Виллебранда и тромбоцитов при гемолитико-уремическом синдроме на значительном клиническом материале

(208 пациентов). В результате были выявлены схожие по характеру, но различные по своей выраженности, изменения компонентов системы «ADAMTS13-фактор фон Виллебранда-тромбоциты» при типичном и атипичном гемолитико-уремическом синдроме.

В 4 главе автором очень подробно проанализированы изменения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» в зависимости от особенностей клинического течения различных форм гемолитико-уремического синдрома. Доказана диагностическая ценность определения функциональной активности ADAMTS13 с целью прогнозирования тяжести течения острого эпизода гемолитико-уремического синдрома, а также обоснована интенсификация терапевтической тактики в случае выявления дефицита металлопротеазы.

Глава 5 посвящена результатам катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими типичный гемолитико-уремический синдром или находящимися в ремиссии атипичной формы заболевания. Следует отдельно подчеркнуть значительный срок наблюдения – от 1 года до 10 лет, что имеет большой теоретический и практический интерес. Также проанализированы исходы различных форм гемолитико-уремического синдрома в зависимости от особенностей течения острого периода. В ходе исследования выявлена прогностическая ценность определения активности ADAMTS13 в остром периоде гемолитико-уремического синдрома, но отсутствие влияния ее на отдаленный прогноз. Также автором продемонстрирована роль традиционно использованных предикторов неблагоприятного прогноза почечной выживаемости, что согласуются с литературными данными.

В заключении автором обобщены результаты и подведены итоги всей работы.

Методический уровень исследования

Для выполнения задач, поставленных в работе, был использован комплекс лабораторных, клинических, инструментальных, специальных и статистических методов исследования, в полной мере отвечающих

современным требованиям. Описание результатов исследования сопровождаются соответствующими таблицами и рисунками. Объем работы, выполненной диссертантом, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований. Материалы исследования подробно и тщательно документированы, полученные результаты не вызывают сомнений в их объективности. Статистическая обработка проведена с соблюдением всех необходимых условий и ограничений с использованием современных параметрических и непараметрических методов анализа, что определяет достоверность выводов и обоснованность практических рекомендаций.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность данных, полученных в результате научного исследования, обусловлена достаточным объемом выборки, грамотным формированием групп сравнения, корректным использованием статистических методов исследования, обеспечивающих надежность и репрезентативность полученной информации. Личное участие автора в проведении исследования не вызывает сомнений. Объем проведенного исследования позволяет говорить о достоверности полученных результатов и сформулированных выводов и рекомендаций.

Результаты исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. По диссертационной работе опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Материалы проведенного исследования, практические рекомендации и выводы представляют интерес для нефрологических, педиатрических, отделений интенсивной терапии. Кроме того, результаты диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах педиатрии для студентов, ординаторов и аспирантов, а также последипломного образования.

Принципиальных замечаний по работе нет, но в то же время во время ознакомления с работой в порядке дискуссии необходимо задать следующие вопросы:

1. По результатам проведенного катamnестического анализа какие новые рекомендации вы можете предложить для ведения пациентов в начальном периоде типичного гемолитико-уремического синдрома с целью снижения рисков развития ХБП у данных пациентов?
2. С какой частотой вы рекомендуете исследовать активность и концентрацию ADAMTS13 для ранней оценки прогноза течения типичного и атипичного ГУСа в острый период болезни?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа О.М. Орловой «Клиническое значение системы «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при гемолитико-уремическом синдроме у детей» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук, доцента Хадижи Маратовны Эмировой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по усовершенствованию диагностических и терапевтических подходов в ведении пациентов с различными формами гемолитико-уремического синдрома, имеющей существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа О.М. Орловой полностью

соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., №1539 от 11.09.2021г), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия.

Официальный оппонент:

О.В. Комарова

доктор медицинских наук

(14.01.08 – педиатрия)

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1

Телефон: +7 (499) 134-13-08

e-mail: komarova@nczd.ru


23.11.2021г.

Подпись Комаровой О.В. подтверждаю,

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

к.м.н. Тимофеева А.Г.

