

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Зокирова Нурали Зоировича 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 темы исследования

Социально-ориентированная политика государства, реализуемая в настоящее время, обращает особое внимание на охрану здоровья детей и проблему инвалидизации детского населения. В структуре состояний, приводящих к ухудшению качества жизни, не последнюю роль играют заболевания почек. Гемолитико-уремический синдром, относящийся к группе тромботических микроангиопатий, является основной причиной острого повреждения почек у детей дошкольного возраста. При этом до одной трети детей, перенесших типичную форму гемолитико-уремического синдрома, формируют хроническую болезнь почек, у 4% она прогрессирует до терминальной стадии. При естественном течении атипичной формы гемолитико-уремического синдрома развитие конечной стадии хронической болезни почек или летальность достигает 80%. Несмотря на активное изучение в последние годы патогенетических механизмов, особенностей клинического течения, разработку алгоритмов лечения данной патологии, остаются не до конца изученными причины разнообразия клинических форм, продолжаются поиски маркеров неблагоприятного течения и исходов различных форм гемолитико-уремического синдрома.

Состояние системы «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» изучалось при различных инфекционных и неинфекционных состояниях, таких как сепсис, лихорадки, малярия, заболевания сердечно-сосудистой системы и печени, при опухолевых процессах, системных заболеваниях. В течение последних 2 лет появились сведения, что изменения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» являются значимыми лабораторными маркерами неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции. Стоит отметить, что исследования данной системы проводились и при гемолитико-уремическом синдроме, однако, на небольшом клиническом материале, полученные результаты также оказались крайне противоречивыми. В Российской Федерации таких исследований не проводилось вовсе.

Таким образом, в диссертационной работе решается ряд весьма актуальных задач современной педиатрии по усовершенствованию

диагностических подходов, оптимизации тактики лечения и последующего наблюдения за детьми с гемолитико-уремическим синдромом.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации. Выводы и практические рекомендации диссертации логично обоснованы, четко сформулированы, имеют несомненное научное и практическое значение.

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, получены и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно проведены: разработка дизайна исследования; набор пациентов и распределение их на группы; клиническое наблюдение за пациентами, включая катамнез; статистическая обработка и интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных; подготовлены к публикации статьи по теме диссертации.

Материалы диссертации прошли широкую апробацию на различных научно-практических конференциях и конгрессах, как российских, так и международных.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 4 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций

Достоверность научных положений, полученных выводов, практических рекомендаций, разработанных диссертантом в ходе исследования подтверждается достаточным количеством клинического материала, репрезентативной выборке, последовательно разработанном дизайне. В исследование были включены достаточным объем наблюдений (208 детей), использованием комплекса современных методов исследования, в том числе специальных для изучения системы «ADAMTS13-фактор фон Виллебранда-тромбоциты», адекватных поставленной цели и задачам, тщательным клиническим анализом и статистической обработкой полученных результатов. Полученная в результате исследования углубленная клинико-лабораторная характеристика изменений, развивающаяся при различных формах гемолитико-уремического синдрома у детей, позволила

выявить научную новизну, что нашло выражение в научных положениях, выводах и рекомендациях.

Необходимо отметить важность научного положения о том, что для детей с типичным и атипичным гемолитико-уремическим синдромом характерны однонаправленные изменения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты», что объясняется общностью патоморфологической природы, несмотря на различные причины развития данных форм заболевания.

Несомненным достоинством работы является установление положения о выраженности изменений в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты», определяющихся тяжестью патологического процесса и формой гемолитико-уремического синдрома, установление диагностической значимости определения активности ADAMTS13 для прогнозирования тяжести состояния детей с типичным и атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

Среди основных итогов исследования необходимо отметить положение о том, что дисбаланс в изучаемой системе вносит вклад в разнообразие клинических проявлений при различных формах гемолитико-уремического синдрома. При этом согласно проведенному длительному и подробному катамнестическому наблюдению, изменения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» не влияют на отдаленный прогноз.

Автор делает важный практический вывод о том, что активность ADAMTS13 в плазме крови является наиболее информативным показателем при оценке тяжести состояния, независимо от формы гемолитико-уремического синдрома, дефицит которой связан с более тяжелым течением заболевания, повышенным риском развития полиорганной недостаточности и потребностью в заместительной почечной терапии. При этом нарушения в системе «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты», выявленные в остром периоде, у детей с гемолитико-уремическим синдромом не влияют на отдаленный прогноз.

Заслуживают внимания и рекомендации автора, касающиеся усовершенствования диагностических подходов и терапевтической тактики при остром эпизоде типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей, а также при дальнейшем наблюдении.

Все научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обладают новизной, и их достоверность не вызывает сомнения.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа изложена на 199 страницах машинописного текста. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методам и объему исследований, 3 глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 9 рисунками. Список литературы включает 11 отечественных и 204 зарубежных источника.

Введение традиционно посвящено обоснованию актуальности темы, определению цели и задач исследования, раскрытию научной новизны и практической значимости, формулированию положений, выносимых на защиту. Также во введении изложены данные об апробации работы и внедрении результатов исследования в практику.

В обзоре литературы подробно анализируются работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению проблемы гемолитико-уремического синдрома, особенностям патогенеза, изменений в системе гемостаза при данном заболевании. Отдельно представлены работы по изучению изменений ADAMTS13 и фактора фон Виллебранда при различных заболеваниях. Необходимо отметить, что большинство цитируемых работ опубликованы в последние 10 лет.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» дана подробная характеристика пациентов, вошедших в исследование. Следует отметить тщательность проработки дизайна исследования, полноту используемых общеклинических методов исследования, применение специальных методик и статистических методов обработки данных. Несомненным достоинством диссертационной работы является большая когортная группа со сроками наблюдения до 10 лет.

В 3 главе приводятся результаты исследования компонентов системы «ADAMTS13-фактор фон Виллебранда-тромбоциты» при типичном и атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей, на основании которых делается вывод об обязательном участии изучаемой системы в процессе микротромбообразования при данных состояниях.

Глава 4 раскрывает особенности изменений в системе «ADAMTS13-фактор фон Виллебранда-тромбоциты» при различной тяжести течения типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома. Следует отметить широкий спектр проанализированных лабораторных показателей, грамотное использование статистических методов обработки данных, что в совокупности позволило определить информативность именно активности

ADAMTS13 как прогностического маркера тяжелого течения типичного и атипичного гемолитико-уремического синдрома.

В 5 главе представлены результаты длительного (до 10 лет) катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими типичный гемолитико-уремический синдром, и находящимися в ремиссии атипичной его формы. Глубокий анализ проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования, соотнесенного с особенностями течения острого эпизода заболевания, не только позволил говорить о показателе активности ADAMTS13 как о маркере тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома, не влияющего на отдаленные исходы, но и подтвердил известные предикторы неблагоприятного «почечного» прогноза при гемолитико-уремическом синдроме.

Заключение посвящено подробному обсуждению полученных результатов исследования, их сравнение с данными опубликованных исследований на выбранную тематику.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенной работы и, как и автореферат, полностью отражают ее содержание.

Диссертационная работа Орловой О.М. оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена хорошим литературным языком, читается с интересом. Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

В рамках дискуссии хочу адресовать автору следующие вопросы:

1. Показатели активности ADAMTS13 как маркер тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома может ли изменить выбранную тактику лечения?
2. Плазмотерапия и применение антикоагулянтных препаратов могут ли изменить показатели активности ADAMTS13 в сыворотке крови?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ольги Михайловны Орловой «Клиническое значение системы «ADAMTS13–фактор фон Виллебранда–тромбоциты» при гемолитико-уремическом синдроме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством кандидата медицинских наук, доцента Хадижи Маратовны Эмировой, решающей важную для педиатрии научную задачу по разработке дополнительных лабораторных критериев прогноза тяжести течения острого периода, а также оптимизации терапевтических подходов при различных формах гемолитико-уремического синдрома.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню и практической значимости полученных результатов 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Протокол №__5__ от «_10_» ноября_____2021 г.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (шифр: 14.01.08 - Педиатрия),
заведующий нефрологическим отделением ФГБУ
«Федеральный научно-клинический центр детей и
подростков ФМБА России», заведующий кафедрой
педиатрии академии постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий
ФМБА России»



Зокиров Нурали Зоирович

Подпись доктора медицинских наук

Зокирова Н.З удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «ФНКЦ
ФМБА России», к.м.н.



О.О. Курзанцева

115682, г. Москва, Ореховый бульвар, дом 28

Тел: +7 (499) 725-44-40, e-mail: info@fnkc-fmba.ru

www.fnkc-fmba.ru



«16» _____11_____2021