

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, профессора Байко Сергея Валерьевича на диссертационную работу Эмировой Хадижи Маратовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность избранной темы

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) остается серьезной проблемой здравоохранения, выступая одной из наиболее частых причин острого повреждения почек (ОПП) у детей с потенциальной трансформацией в терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП) в различные сроки от начала заболевания. В настоящее время установлено, что ГУС – гетерогенная группа заболеваний, относящихся к тромботической микроангиопатии (ТМА), патологические последствия и клинические признаки которой проявляются тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и симптомами ишемии органов.

В последнее десятилетие особое внимание обращено к наиболее тяжелой форме ТМА – атипичному ГУС (аГУС) – угрожающему жизни ультраредкому рецидивирующему заболеванию, обусловленному нарушением регуляции альтернативного пути комплемента в связи с мутацией генов комплемента или образованием антител к некоторым из компонентов. Для реализации генетической детерминанты аГУС в большинстве случаев необходимо воздействие факторов внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц.

Диагностика аГУС претерпела существенные изменения за последние двадцать лет благодаря ряду научных открытий. Однако до настоящего времени отсутствуют специфические диагностические маркеры аГУС, позволяющие установить диагноз в короткий срок от манифестации ТМА. Диагноз «аГУС» – это диагноз исключения, который устанавливается на основании совокупности данных анамнеза, наличия / отсутствия триггерного события, характерной триады ТМА и должен быть подтвержден

лабораторными данными, исключаящими другие формы ТМА.

До начала эры патогенетической терапии до 80% пациентов либо умирали в остром периоде, либо почечное повреждение прогрессировало до терминальной стадии ХБП в течение года от дебюта заболевания, а введение в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаб радикально изменило прогноз пациентов с аГУС с фатального на относительно благоприятный. Однако сохраняющиеся сложности диагностики аГУС и, как следствие, несвоевременная установки диагноза, позднее начало терапии или ошибочный диагноз, не позволяют полностью избежать смертности или предотвратить у части пациентов развития терминальной ХБП.

Проведение данного исследования обусловлено необходимостью поиска новых подходов к ранней диагностике аГУС, потребностью прогнозирования исходов и безрецидивной почечной выживаемости в зависимости от анамнеза заболевания, возраста дебюта и особенностей течения острого периода, и разработки обоснованной тактики лечения и диспансерного наблюдения.

Таким образом, актуальность работы Эмировой Х.М., направленной на изучение демографических данных пациентов с аГУС, клинических и лабораторных особенностей комплемент-активирующих состояний, характера и частоты генетических дефектов, лежащих в основе заболевания, а также поиск доступных клинико-лабораторных маркеров, позволяющих ускорить дифференциальный диагноз различных форм аГУС/ТМА и своевременно назначить патогенетическую терапию, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основываются на результатах обследования достаточного количества пациентов, использования современных методик исследований, включая диагностику эшерихиозов, определение активности фермента ADAMTS13 и уровня антител к фактору H, секвенирование экзона по панели аГУС, определение полиморфных генотипов генов гемостаза и ферментов фолатного цикла, а также морфологическое исследование ткани почки. Комплексный подход к изучению особенностей течения и исходов различных форм аГУС, в том

числе, факторов, влияющих на общий и почечный прогноз у этих пациентов, свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, четко и ясно сформулированы, аргументированы и обоснованы современными методами статистической обработки данных.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется грамотным дизайном научной работы, достаточным объёмом клинического материала (самая большая выборка детей с аГУС в мире, сопоставимая только с международным регистром пациентов с аГУС), однородностью изучаемых групп пациентов, применением современных методов статистической обработки с помощью профессиональных программ статистического анализа.

Научная новизна диссертационного исследования Эмировой Х.М. не вызывает сомнения.

Впервые в Российской Федерации проведено комплексное обследование детей с аГУС, представлена распространенность его различных форм и особенности их клинического течения, выявлены триггеры заболевания на основании изучения анамнестических данных.

Автором установлено, что неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, основного механизма повреждения эндотелия при аГУС, может быть индуцирована различными комплемент-активирующими состояниями, среди которых чаще выявляются инфекции различной этиологии.

Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость проведения молекулярно-генетического исследования при аГУС у детей. Высокая частота обнаружения генетических вариантов генов комплемента с неясным клиническим значением дает основания рассматривать последние как важный фактор развития ТМА при взаимодействии с мощными комплемент-активирующими состояниями, что подтверждает справедливость концепции «двойного удара» в патогенезе аГУС. Кроме того, в результате расширенного экзомного секвенирования представлено, что у пациентов с аГУС выявляются мутации, не связанные с белками комплемента, которые, по-видимому, могут играть важную роль в процессах микроциркуляторного тромбообразования, оказывать влияние на развитие и прогрессирование ТМА.

Диссертантом доказано, что независимо от формы болезни, значимости выявленных генетических вариантов или их отсутствии, характерно сопоставимое по тяжести течение острого периода. Также установлено, что до проведения комплемент-блокирующей терапии рецидивы значимо чаще встречались у детей с генетическими дефектами и антительной формой заболевания по сравнению с пациентами, не имеющими мутаций.

Впервые при аГУС исследованы маркеры тромбофилической направленности. Автором убедительно показано, что наличие мультигенной тромбофилии определяет тяжесть течения острого периода, исход и прогноз заболевания.

Эмировой Х.М. впервые оценена эффективность комплемент-блокирующей терапии с оценкой непосредственных (через 1, 2, 4 недели) и отдаленных (через 6, 12, 24 и 36 мес.) результатов лечения детей с аГУС, четко сформулированы показания к назначению экулизумаба у детей с антительной формой заболевания. Доказано, что применение экулизумаба способствует стабилизации состояния пациентов и патогенетическому контролю течения заболевания, а его отмена сопряжена с развитием рецидива. Также доказано, что прогноз и исход болезни, в том числе выживаемость, как почечная, так и пациентов, определяется тяжестью острого периода, своевременной диагностикой аГУС и сроками инициации комплемент-блокирующей терапии.

Диссертантом впервые в Российской Федерации проведен подробный анализ предикторов неблагоприятного почечного и общего исхода, определены оптимальные сроки начала комплемент-блокирующей терапии, оценена общая и безрецидивная выживаемость, инцидентность ХБП у детей с аГУС.

Разработанный алгоритм диагностики и лечения пациентов с аГУС позволит в короткие сроки диагностировать данную патологию, а также инициировать патогенетическую терапию, что существенно улучшит прогноз и исход заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе результаты имеют огромное значение для клинической практики и несомненно найдут применение в педиатрии, нефрологии, реаниматологии, поскольку направлены, в первую очередь, на снижение смертности и риска развития терминальной ХБП у пациентов с аГУС.

Автором представлены критерии аГУС, позволяющие установить диагноз в кратчайшие сроки от дебюта ТМА, которые включают: положительный семейный анамнез; повторные эпизоды ТМА; обнаружение патогенных мутаций генов комплемента; развитие ТМА без триггера и на фоне/после ОРВИ, вакцинации, травмы, хирургического вмешательства; повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в остром периоде болезни у пациентов с диарейным продромом; развитие внепочечных проявлений при разрешающейся ТМА; купирование симптомов болезни на фоне терапии экулизумабом.

Результаты исследования также дают основание рассматривать пациентов с диагностированной генетически обусловленной тромбофилией как детей с высоким риском тромбоэмболии в посттрансплантационном периоде, а также развитием ХБП.

Диссертантом сформулированы показания к морфологическому исследованию почек у детей с аГУС, когда протеинурия нефротического уровня сочетается с анемией и тромбоцитопенией или развивается неполный симптомокомплекс ТМА, или при купировании гематологических признаков болезни сохраняется снижение функции почек, или подтверждена неэффективность комплемент-блокирующей терапии.

Проведенный Эмировой Х.М. анализ факторов, влияющих на общий и почечный прогноз, продемонстрировал, что единственным благоприятным фактором у пациентов с аГУС, позволяющим предотвратить смерть и минимизировать риск развития терминальной ХБП является комплемент-блокирующая терапия экулизумабом, начатая не позднее 2 недель от дебюта заболевания. Также были определены показания к комплемент-блокирующей терапии при антительной форме заболевания в случаях констатации неэффективности и наличия противопоказаний к плазмотерапии и лечению иммуносупрессантами, при ассоциации антител к фактору Н с мутациями генов комплемента, а также при прогрессирующем течении ТМА.

Показано, что перед отменой экулизумаба необходимо принимать во внимание возраст дебюта аГУС, наличие рецидивов в анамнезе, особенности течения острого периода болезни и генетическую детерминанту заболевания. Автором убедительно продемонстрировано, что при прекращении комплемент-блокирующей терапии необходимо проведение тщательного мониторинга маркеров ТМА, особенно в 1-й год после отмены экулизумаба, и возобновление лечения при рецидиве аГУС не позднее 48 часов.

Результаты диссертационного исследования рекомендованы к использованию в амбулаторно-поликлиническом и стационарном звене педиатрами, нефрологами, анестезиологами-реаниматологами, а также при обучении студентов, ординаторов, аспирантов и постдипломном обучении врачей различных специальностей (педиатры, нефрологи, анестезиологи-реаниматологи).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия; п. 1 – «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста»; п. 3 – «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности»; п. 5 – «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ»; п. 7 – «Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, включая 15 статей – в журналах, рецензируемых ВАК при Минобрнауки России, 2 – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Эмировой Х.М. построена по классическому типу, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов исследования и их обсуждение,

выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 319 источников, в том числе 17 отечественных и 302 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 42 рисунками, 62 таблицами и содержит 6 клинических наблюдений.

Во введении представлено обоснование актуальности данного исследования, четко и лаконично сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, дано подробное описание степени разработанности темы, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

Обзор литературы содержит подробное описание эпидемиологии, классификации, этиопатогенеза, генетики и прогноза аГУС. Детально описаны клинико-лабораторные проявления, основные подходы к диагностике и лечению аГУС.

В главе «Материалы и методы» представлен поэтапный дизайн исследования, характеристика выборки, критерии диагностики тромботической микроангиопатии, аГУС, ХБП. Описаны общеклинические, специальные методы исследования, современные статистические методы обработки данных, что свидетельствует о высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В 3 главе подробно изложены клинико-лабораторные особенности различных форм аГУС. Установлены возрастные отличия дебюта аГУС, этиология комплемент-активирующих состояний, среди которых инфекции бактериальной и вирусной этиологии являлись ведущими, причем у половины пациентов в продроме заболевания отмечалась диарея, что существенно затрудняло своевременную диагностику. Продемонстрировано, что аГУС – мультисистемная патология, при которой развивается не только ОПП, но и поражение ЖКТ, ЦНС, сердца, легких, органа зрения. Подробно в главе иллюстрированы и изложены морфологические проявления острой и хронической ТМА у пациентов с аГУС, которым потребовалось проведение нефробиопсии. Автором убедительно показано, что несмотря на разнообразие клинических проявлений и причины, вызывающие неконтролируемую активацию альтернативного пути комплемента, тяжесть течения различных форм аГУС не отличается друг от друга.

В 4 главе представлен анализ частоты и типа мутаций генов системы комплемента и их связь с проявлениями заболевания. Следует отметить, что частота выявленных генетических вариантов, имеющих отношение к системе комплемента, а также некомплементарных генов, сопоставима с мировыми

данными. Однако число комбинированных мутаций в российской популяции встречалось чаще. Установлено, что рецидивирующий характер течения аГУС выше у пациентов с антительной формой и при наличии мутаций генов комплемента, в отличие от детей, у которых мутации не были выявлены. В этой главе автором убедительно представлено, что аГУС – заболевание с высоким риском фульминантного течения и мультисистемного характера поражения у детей любого возраста, независимо от генетического профиля и формы аГУС. Проведение молекулярно-генетического исследования необходимо не только для подтверждения генетической детерминанты заболевания, но определения продолжительности комплемент-блокирующей терапии при аГУС у детей, а также для планирования и длительности профилактической терапии экулизумабом у пациентов с исходом в терминальную ХБП и ожидающих трансплантации почки.

Пятая глава посвящена определению частоты встречаемости наследственных тромбофилических дефектов, их влиянию на тяжесть течения аГУС у детей. Автором доказано, что генетически обусловленная тромбофилия у детей с аГУС не является фактором, обеспечивающим индукцию и генерализацию микроциркуляторного тромбообразования, но может способствовать развитию гиперкоагуляционного состояния, осложняющего течение аГУС, влияющего на клиническую гетерогенность и прогноз заболевания.

В 6 главе проведена оценка эффективности плазмотерапии и комплемент-блокирующей терапии у детей с аГУС. Эмировой Х.М. доказано, что исход болезни определяется своевременной диагностикой и сроками инициации комплемент-блокирующей терапии заболевания. Также сформулированы показания к назначению терапии экулизумабом у пациентов с антительной формой аГУС. Ценность работы заключается в том, что проведен очень тщательный сравнительный анализ эффективности комплемент-блокирующей терапии в краткосрочном и долгосрочном периодах. На основании этого получены результаты, свидетельствующие об наиболее эффективном раннем, в течение первых 2 недель от дебюта аГУС, начале комплемент-блокирующей терапии. Причем лечение экулизумабом одинаково эффективно при всех генетических вариантах, а также у пациентов без мутаций генов системы комплемента. Разработанный алгоритм диагностики и лечения аГУС позволит обеспечить своевременность патогенетической терапии, что существенно улучшит прогноз и исход заболевания.

Седьмая глава посвящена анализу прогноза исходов аГУС у детей. Диссертантом представлены данные об общей и почечной 5-летней выживаемости, в том числе с и без терапии экулизумабом, инцидентности развития ХБП, а также летальности детей с аГУС в Российской Федерации. Выявлены факторы благоприятного и неблагоприятного исхода как почечного, так и общего у пациентов с аГУС и другими формами ТМА. Определена безрецидивная выживаемость детей после отмены терапии экулизумабом, которая была ниже по сравнению с данными других исследователей, что свидетельствует о персонифицированном подходе лечения детей с аГУС. Выявленные предикторы неблагоприятного исхода аГУС позволят сформировать группы риска, требующие более тщательного и длительного мониторинга после острого периода заболевания и отмены экулизумаба.

В обсуждении результатов детально проанализированы собственные данные в сопоставлении с данными литературы. Обсуждены факторы риска развития аГУС, клинико-лабораторные особенности течения каждой из форм, которые можно использовать в дифференциальной диагностике различных форм ТМА и тактике ведения этих пациентов.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве материала и проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы.

Практические результаты четко сформулированы, а их значение в педиатрической практике не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле, научным языком, иллюстрирован 3 таблицами и 17 рисунками, что облегчает восприятие материала. В автореферате изложены основные положения и выводы диссертационного исследования, представлены все основные результаты, что позволяет получить полное представление о проведенной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы нет. Встречаемые в

работе отдельные опечатки не влияют на научно-практическую ценность диссертации.

Во время диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какова частота развития аГУС у детей после вакцинации по данным мировой литературы и как она сопоставима с Вашими данными? Какие варианты вакцин наиболее часто ассоциированы с развитием аГУС у предрасположенных лиц?

2. Как часто диагностировался сепсис в изучаемой Вами когорте пациентов аГУС и как его наличие влияло на течение заболевания и исход? Какие ключевые критерии Вы использовали для дифференциальной диагностики аГУС и сепсиса?

3. Как часто Вы наблюдали отсутствие эффекта от терапии экулизумабом и с чем это было связано?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Зайцевой Ольги Витальевны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по совершенствованию подходов к диагностике, лечению и оценке прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей, имеющей важное значение для педиатрии.

По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и практических рекомендаций представленная диссертация Эмировой Х.М. соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (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., №426 от 20.03.2021г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., №415 от 18.03.2023г., № 1786 от 26.10.2023г., №62 от 25.01.2024г.), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к докторским диссертациям, а

сам автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор, профессор 1-й кафедры детских болезней
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»



Байко Сергей Валерьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Байко С.В. удостоверяю.

Ученый секретарь учреждения образования «Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент



Романова Анна Петровна

29.07.2024

Учреждение образования "Белорусский государственный медицинский университет"

Адрес: 22016, Республика Беларусь, Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел.:
+375 17 252-12-01; e-mail: bsmu@bsmu.by