

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Еремеевой Алины Владимировны на диссертацию Эмировой Хадижи Маратовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, посвящена актуальной проблеме в педиатрии и нефрологии – усовершенствованию диагностики, лечения, оценке прогноза и сроков выживаемости у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

В последнее десятилетие гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одной из главных причин острого повреждения почек (ОПП) у детей. Гемолитико-уремический синдром представляет из себя группу заболеваний, в основе которых лежит развитие тромботической микроангиопатии (ТМА) с повреждением эндотелия и развитием тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, различающейся по этиологии и патогенезу. Клинические проявления ТМА представлены микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией и органной дисфункцией с преимущественным поражением почек. К наиболее тяжелой

форме ТМА относят - атипичный ГУС (аГУС), развитие которого обусловлено нарушением регуляции альтернативного пути комплемента.

Актуальным направлением в педиатрии и детской нефрологии является решение задач по оценке значимости триггеров, ранней диагностике, определению генетического профиля пациента, прогнозированию риска рецидивирования, разработке дифференцированной программы по диагностике и лечению различных форм аГУС у детей. Расшифровка генетических дефектов системы гемостаза при аГУС позволит своевременно выявлять факторы риска тяжелого течения заболевания и улучшать общий и почечный прогноз.

Внедрение в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаба, позволило кардинально влиять на прогноз у пациентов с аГУС и приводить к полному купированию симптомов заболевания. Однако до настоящего времени дискуссионными остаются вопросы о продолжительности проведения патогенетической терапии, безопасном времени её отмены, особенно у пациентов с риском развития тяжелого рецидива аГУС.

Особую актуальность приобретает разработка новых подходов к ранней диагностике аГУС, прогнозированию исходов в зависимости от анамнеза, возраста дебюта и особенностей течения острого периода заболевания, с обоснованием дифференцированной тактики лечения и диспансерного наблюдения.

В связи с этим, настоящее исследование, направленное на разработку принципов терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей на основании выявленных закономерностей течения, генетического профиля, рисков неблагоприятного прогноза и сроков выживаемости является перспективным, актуальным и своевременным, что определяет научную и практическую значимость диссертационной работы Х.М. Эмировой.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций определяется грамотным дизайном научной работы, достаточным объемом клинического материала и однородностью изучаемых групп пациентов. Цель и задачи диссертационной работы Х.М. Эмировой полностью соответствуют теме исследования и отражают ее основное содержание. Сбор данных, их статистическая обработка и анализ выполнены с применением современных методов. Полученные результаты проанализированы в сопоставлении с данными, полученными в ходе современных исследований отечественных и зарубежных авторов. Все перечисленное дает полное основание признать обоснованными научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором разработан и обоснован новый алгоритм ведения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом для оптимизации терапии, улучшения исходов и прогноза заболевания.

Диссертантом установлена распространенность различных форм гемолитико-уремического синдрома у детей, систематизированы и выявлены новые медико-биологические и генетические факторы риска тяжелого течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей.

Впервые у детей изучена роль и доказано влияние генетических маркёров тромбофилической направленности на вероятность реализации, тяжести течения, степени почечного повреждения, исхода и прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома.

В ходе проведенного исследования установлено, что применение комплемент-блокирующей терапии у детей с атипичным гемолитико-

уремическим синдромом способствует стабилизации состояния пациентов и патогенетическому контролю течения заболевания, а ее отмена сопряжена с развитием рецидива.

Получены новые данные по оценке значимости своевременности проведения комплемент-блокирующей терапии и ее влияния на прогноз и выживаемость детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

### **Достоверность полученных результатов**

Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. Корректно поставленные цель и задачи исследования, большой объем клинико-лабораторных, генетических, инструментальных исследований и применении современных методов статистической обработки результатов с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа, подтверждают достоверность полученных результатов.

Материалы диссертации обсуждены на российских и международных научно-практических мероприятиях. Основные положения отражены в 25 публикациях, включая 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций, включая 3 монографии. В 2021 году разработаны клинические рекомендации по гемолитико-уремическому синдрому (возрастная категория: дети).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость для развития медицинской науки в общем и педиатрии, в частности.

Полученные в диссертации Эмировой Х.М. данные представляют большую научную и практическую значимость. Определены особенности

течения, факторы риска неблагоприятного прогноза и развития рецидивов у детей с аГУС. Доказано, что аГУС относится к тяжелым заболеваниям с управляемым прогнозом при своевременной диагностике и раннем старте комплемент-блокирующей терапии, что обосновывает применение экулизумаба сразу после постановки диагноза аГУС и позволяет восстанавливать утраченные функции органов и предупреждать дальнейшее прогрессирование ТМА. Доказано, что своевременное лечение экулизумабом приводит к улучшению прогноза в более отдаленные сроки терапии. Доказана диагностическая значимость ранних предикторов неблагоприятного исхода аГУС, что позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания и отмены экулизумаба. Разработан алгоритм оценки тяжести течения и прогнозирования вероятности рецидивирования для дифференцированного подхода к применению различных схем лабораторного мониторинга признаков ТМА после прекращения применения экулизумаба и своевременного возобновления терапии.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 354 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы и 42 рисунка. Список литературы включает 319 источников (17 отечественных и 302 зарубежных). Работа написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Иллюстрационный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отражает результаты, полученные автором. Качество оформления диссертационной работы высокое.

Во введении диссертации обоснована актуальность темы диссертации и показана степень ее разработанности; определены цель и научные задачи



исследования; отражена научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость; приведены методология и основные методы исследования; основные положения, выносимые на защиту; обоснована степень достоверности результатов и их апробация.

В первой главе диссертации (обзор литературы) Эмировой Х.М. проанализированы современные представления об эпидемиологии и классификации гемолитико-уремического синдрома у детей, этиологии, патогенезе, клинических особенностях течения, генетических характеристиках, диагностике, лечении и прогнозе атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей, а также современных представлениях о значении полиморфных маркеров генов свертывания крови.

Вторая глава содержит описание методов исследования и общей характеристики больных. Подробно представлен дизайн работы и обоснованы методические подходы. Дана характеристика обследованных детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и обосновано формирование групп. Приведены критерии включения, невключения и исключения пациентов при проведении исследования. Детально описаны лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные методы исследования и оборудование, которое применялось в работе. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office «Excel 2010», STATISTICA 6.0 и пакета R, версия 4.1 (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. – Mode of access: <https://www.r-project.org>. – Date of access: 01.04.2024], свободный интернет-доступ).

В третьей главе автором представлена клинико-лабораторная характеристика 211 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, полученная в ходе собственного исследования. Проанализированы факторы, запускающие процесс неконтролируемой активации комплемента у детей с

аГУС, сроки реализации и диагностики заболевания, а также особенности клинической картины, лабораторных и морфологических характеристик у пациентов с различными формами атипичного гемолитико-уремического синдрома, что дало возможность систематизировать и выделить новые факторы, определяющие риск развития и особенности течения заболевания.

В четвертой главе представлена частота встречаемости генетических вариантов системы комплемента и их влияние на тяжесть течения и исход атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей. Установлено, что у пациентов с антительной формой и с подтвержденной генетической детерминантой при спорадическом/семейном вариантах аГУС значимо выше риск развития рецидивирующего характера течения заболевания. Выявлены генетические дефекты, не связанные с белками комплемента (ADAMTS13, DGKE, INF2), у детей с аГУС, которые играют важную роль в процессах микроциркуляторного тромбообразования, оказывают влияние на развитие и прогрессирование ТМА.

Пятая глава посвящена изучению влияния генетических вариантов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла на особенности течения атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей. Доказано, что тяжесть течения аГУС у детей зависит от количества аллельных нарушений и сочетания протромбогенных (гетеро и гомозиготных) генотипов генов гемостаза. Установлено, что мультигенная тромбофилия у пациентов с аГУС может определять предрасположенность к развитию гиперкоагуляционного состояния, обуславливать локализацию тромботического процесса, клиническую гетерогенность, осложнять течение болезни и, следовательно, усугублять её тяжесть. Доказано, что при выявлении наследственной тромбофилии у детей с аГУС выше риск развития рецидивирующих тромбозов в микроциркуляторном русле почек, что объясняется воздействием дополнительных факторов риска тромбообразования.

В шестой главе проведен анализ эффективности терапии у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Установлено, что

ближайший и долгосрочный прогнозы при аГУС определяются не только тяжестью течения, но и своевременностью терапии, направленной на купирование симптомов ТМА. Доказано, что применение экулизумаба в качестве первой линии показано пациентам с развившимися жизнеугрожающими внепочечными проявлениями, имеющим мутации генов комплемента, а также при непереносимости и рефрактерности к плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии.

В седьмой главе представлена оценка факторов неблагоприятного исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома и их прогностическая значимость, а также представлен анализ безрецидивной выживаемости пациентов после отмены экулизумаба. Установлено, что прогноз у пациентов с аГУС определяется: наличием рецидивов, тяжелой артериальной гипертензией, развитием экстраренальных проявлений заболевания, а также сроками инициации и длительностью комплемент-блокирующей терапии.

Доказано, что выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода аГУС позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после отмены экулизумаба, а длительность терапии экулизумабом определяется возрастом дебюта аГУС, особенностями клинического течения, наличием рецидивов в анамнезе, а также генетическим профилем пациента.

В главе «Заключение» автор обсуждает полученные результаты в сопоставлении с современными исследованиями отечественных и зарубежных авторов. Продемонстрирована важность своевременного начала проведения комплемент-блокирующей терапии, определяющей прогноз и выживаемость пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Для оптимизации терапии, улучшения исходов и прогноза заболевания создан алгоритм ведения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.



Все поставленные задачи успешно решены в ходе научного исследования. Выводы диссертации являются логичными и обоснованными, полностью соответствуют цели и задачам работы, отражают основные ее положения. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. Результаты работы имеют важное научное и практическое значение для педиатрии. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Эмировой Х.М. нет.

Во время изучения диссертации возник следующий вопрос: Вы отмечаете более тяжелое течение аГУС и большие риски осложнений у детей с мультигенной формой тромбофилии. Проводилась ли оценка целесообразности назначения медикаментозной профилактики тромбообразования, при решении вопроса об отмене комплемент-блокирующей терапии?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по созданию нового алгоритма ведения пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом для оптимизации терапии, улучшения исходов и прогноза заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №

10