

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, — доцента кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Коротчаевой Юлии Вячеславовны на автореферат диссертационной работы Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Диссертационная работа Х.М.Эмировой посвящена изучению крайне тяжелой мультидисциплинарной патологии, которая в педиатрической практике является одной из главных причин острого повреждения почек, - атипичному гемолитико-уремическому синдрому (аГУС).

Атипичный гемолитико-уремический синдром — ультраредкое (орфанное) прогрессирующее заболевание, представляющее собой системную тромботическую микроангиопатию (ТМА), обусловленную хронической неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента и проявляющееся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и ишемическим повреждением жизненно важных органов, в первую очередь, почек. Развитию заболевания, как правило, способствуют различные триггеры, активирующие систему комплемента, самыми частыми из которых служат инфекции, вакцинация, хирургические вмешательства, системная патология и др. Тяжесть течения аГУС у детей обусловлена не только тяжелым поражением почек, но и в большинстве случаев одновременным вовлечением других жизненно важных органов. Инновационным патогенетическим подходом к лечению аГУС за последнее десятилетие стало применение экулизумаба – препарата из группы антител, ингибирующих комплемент, который радикально изменил прогноз пациентов с аГУС, значительно

увеличив шанс не только сохранить им жизнь, но и добиться полного выздоровления. Тем не менее, трудности диагностики аГУС не всегда позволяют своевременно поставить диагноз и начать патогенетическую терапию.

В диссертационной работе Х.М.Эмировой разработан алгоритм диагностики и лечения аГУС, позволивший оптимизировать подход к ведению данных пациентов, снизить летальность и уменьшить инвалидизацию детей с аГУС, что свидетельствует о несомненной актуальности исследования.

В работе подробно проанализированы возможные триггеры развития аГУС и выявлены клинические нюансы течения заболевания у детей. Продемонстрирована высокая частота развития тяжелой полиорганной недостаточности с поражением, помимо почек, центральной нервной системы, сердца, органов желудочно-кишечного тракта, легких, свидетельствующая о системном характере комплемент-опосредованной ТМА. Впервые подтверждена возможность развития внепочечных проявлений не только в момент острого эпизода ТМА, но и спустя несколько лет после его купирования, а также у пациентов, получающих ЗПТ, что подтверждает представление о возможности хронического течения аГУС. Подробно проанализированы особенности течения и исходы аГУС у пациентов с наличием/отсутствием патогенных мутаций в генах системы комплемента, а также у детей с антительным аГУС. Кроме того, убедительно доказан вклад мутаций генов тромбофилии в тяжесть течения заболевания. В работе Х.М. Эмировой впервые выявлены факторы неблагоприятного почечного и общего прогноза для аГУС у детей и определены оптимальные подходы к лечению. Отдельно выделены предикторы развития хронической болезни почек и тяжелых сердечных осложнений. Убедительно доказано, что ранее начало комплемент-блокирующей терапии позволяет не только сохранить жизнь ребенку, но практически во всех случаях добиться полного восстановления функции почек, а так же предотвратить развитие кардиомиопатии как у

пациентов, имеющих генетический дефект в генах системы комплемента, так и у детей, не имеющих мутаций, ассоциированных с аГУС. В работе продемонстрированы и факторы риска рецидива аГУС после отмены комплемент-блокирующей терапии.

Автореферат диссертации построен по классическому плану и позволяет получить полное представление о содержании диссертационной работы. В автореферате представлены все основные разделы диссертации, содержится достаточное количество информативных таблиц и наглядных рисунков. Цель и задачи четко сформулированы. Работа проведена на достаточном клиническом материале. Несмотря на то, что аГУС относится к ультраредкой орфанной патологии, в исследование Х.М. Эмировой включено значительное число пациентов с этой нозологией (211 детей), что было достигнуто благодаря непосредственному участию автора в ведении пациентов с аГУС, в том числе направленных из различных регионов Российской Федерации, проведении экспертного анализа медицинской документации с последующим написанием по запросу медицинских организаций экспертных заключений с рекомендациями по ведению детей с аГУС, многолетним периодом исследования. В диссертации использованы современные методы обследования пациентов, в том числе специальные методы исследования, включающие исследования генов системы комплемента и системы гемостаза. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных пакетных программ.

Работа имеет важную научную значимость – впервые установлена распространенность различных форм аГУС у детей, выделены клинко-генетические особенности его течения, прогностические факторы, а также разработан алгоритм ведения пациентов с аГУС. Неоспорима и практическая значимость работы для педиатрической практики. Выделение факторов риска развития аГУС, предикторов благоприятного и неблагоприятного прогноза заболевания, определения оптимальных сроков начала комплемент-

блокирующей терапии у пациентов с аГУС, могут способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи этим пациентам. Кроме того, внедрение в стандартную схему обследования пациентов с аГУС определения не только мутаций генов системы комплемента, но и маркеров тромбофилии, позволяет дополнительно спрогнозировать тяжесть течения заболевания и оптимизировать дальнейшее ведение этих пациентов с целью минимизации рисков рецидива заболевания, а также развития отдаленных осложнений, которые могут привести к инвалидизации ребенка.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы нашли применение учебной и лечебной работе не только в Москве, но и в других регионах. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, автореферат Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза» по специальности 3.1.21. Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы, имеющей существенное значение для медицинской практики. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021г. № 1539, от 26.09.2022г. №1690, от 26.01.2023г. №101, от 18.03.2023г. №415, от 26.10.2023г. № 1786, от 25.01.2024г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а

ее автор достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н. (3.1.32 Нефрология, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология)

«16» июля 2024 г.

Коротчаева Юлия Вячеславовна

Подпись д.м.н. Коротчаевой Ю.В. удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru