

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Эмировой Хадижи Маратовны на тему:
«Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к
диагностике, лечению и оценке прогноза», представленной к защите на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) из единичных случаев превратился в распространенную патологию, различающуюся по этиологии и патогенезу, но являющуюся одной из главных причин острого повреждения почек (ОПН) у детей ((Goodship T., 2017; Michael M., 2022; Donadelli R., 2023). В последнее десятилетие особое внимание обращено к наиболее тяжелой форме ТМА – атипичному ГУС (аГУС) – угрожающему жизни заболеванию, обусловленному нарушением регуляции альтернативного пути комплемента (Tsai H.M., 2013; Loirat C., 2016). На долю аГУС среди всех форм ТМА приходится 10% случаев (Fakhouri F., 2017; Donadelli R., 2023).

Заболеваемость аГУС составляет 0,23-1,9 случаев на 1000000/год, распространенность среди лиц до 20 лет колеблется от 2,21 до 9,4 на 1000000 человек (Schaefer F., 2018; Yan K., 2020). Фенотип пациентов определяется генетическим профилем, однако для реализации аГУС, как правило, требуется воздействие триггеров, самыми частыми из которых служат инфекции, вакцинация, хирургические вмешательства, системная патология и др. (Nester C.M., 2015; Goodship T.H., 2017; Bayer G., 2019; Yerigeri K., 2023). Тяжесть течения аГУС у детей обусловлена не только ОПН, но и одновременным вовлечением в 30-63% наблюдений других жизненно важных органов (Hofer J., 2014; Loirat C., 2016; Formeck C., 2018; Michael M., 2022).

Теоретическая значимость и научная новизна. Диссертационная работа Эмировой Х.М. посвящена актуальнейшей проблеме в педиатрии и нефрологии – атипичному гемолитико-уремическому синдрому (аГУС), представляющему собой тяжелое, угрожающее жизни заболевание. В основе аГУС лежит генетически детерминированная дизрегуляция системы комплемента с развитием комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией (ТМА), проявляющейся микроангиопатическим гемолизом, тромбоцитопенией и острым повреждением почек. Трудности диагностики аГУС заключаются в дебюте с неспецифических симптомов, клиническом полиморфизме, а также недостаточной информированности

врачей, приводящей к неправильной диагностике заболевания на ранних сроках. Несмотря на то, что в настоящее время разработана комплемент-блокирующая терапия, отсутствие патогномоничных диагностических критериев аГУС, не позволяет рано поставить правильный диагноз и является причиной неблагоприятного прогноза и исходов. Все вышесказанное обуславливает актуальность изучения данной проблемы.

Впервые проведено комплексное обследование детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, установлена распространенность его различных форм и особенности их клинического течения на основании клинико-лабораторного, инструментального обследования, катамнестического наблюдения, определена диагностическая и прогностическая значимость проведения генетических исследований при атипичном гемолитико-уремическом синдроме у детей. Установлено, что генетический профиль пациентов не определяет тяжесть развития атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Впервые у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом изучена роль генетических маркёров тромбофилической направленности в реализации патологического процесса, а также доказано их влияние на тяжесть течения, степень почечного повреждения, исход и прогноз атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Впервые оценена эффективность комплемент-блокирующей терапии с оценкой непосредственных и отдаленных результатов лечения у детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Установлено, что применение комплемент-блокирующей терапии способствует стабилизации состояния пациентов и патогенетическому контролю течения заболевания, а ее отмена сопряжена с развитием рецидива.

Практическая значимость работы. Разработанный алгоритм диагностики и лечения детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом может быть использован в работе педиатров, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов. Внедрение итогов работы в клиническую практику позволит снизить летальность при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, улучшить качество лечения, максимально увеличить продолжительность жизни. Исследование генетического профиля детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом позволило определить долгосрочность комплемент-блокирующей терапии, прогноз течения заболевания у пациентов, в том числе нуждающихся в проведении трансплантации почки. Сформулированные показания к комплемент-

блокирующей терапии при диарейном продроме и антительной форме заболевания позволят улучшить исход и прогноз детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом.

Методы исследования. Открытое когортное ретроспективное, проспективное сравнительное нерандомизированное исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента Здравоохранения города Москвы» в 2014-2022 г.г. Диссертационное исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №10-14 от 27.11.2014). Обследованы 211 детей (1 мес. – 17 лет 3 мес.) с аГУС. Для изучения факторов риска развития, клинико-патогенетических характеристик дебюта и течения аГУС, эффективности лечения, без рецидивной выживаемости и определения прогноза применялся комплекс анамнестических, клинических, лабораторных методов с оценкой маркеров тромботической микроангиопатии, тромбофилии, генетического исследования профиля детей и эффективности комплемент-блокирующей терапии, морфологического исследования ткани почек, инструментальных и статистических методов исследования.

По теме работы опубликовано 25 научных работ в высокорейтинговых отечественных и зарубежных изданиях

Цель исследования, задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, четко сформулированы. В исследование было включено достаточное число пациентов, учитывая редкость изучаемой патологии. Широкий спектр стандартных клинических методов обследования дополнен был у части детей генетическим и морфологическим исследованием.

Диссертантом подробно изучены триггерные события, дополнительно стимулирующие чрезмерную активацию альтернативного пути комплемента, даже у пациентов с отсутствием патогенных мутаций комплемента, ассоциированных с развитием аГУС. Продемонстрировано, что самым частым комплемент-активирующим состоянием у детей с аГУС являются инфекции вирусной и бактериальной этиологии. При этом наибольшую трудность в диагностике аГУС представляют пациенты с диарейным продромом. В связи с этим автором разработаны были критерии для ранней диагностики заболевания и старта патогенетической терапии. Таковыми явились положительная семейная история, рецидивирующий характер течения болезни, повторные эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в

остром периоде аГУС, манифестация заболевания после ОРЗ, вакцинации, травм, хирургического вмешательства или в отсутствии триггера и др.

В исследовании проведен подробный анализ течения аГУС, выделены факторы риска, влияющие на общий и почечный исход, определены оптимальные сроки начала патогенетической комплемент-блокирующей терапии, что позволит существенно сократить риск летального исхода и развития конечной стадии болезни почек.

В ходе работы подробно проанализированы различные формы аГУС – спорадическая/семейная и приобретенная, ассоциированная с выработкой антител к одному из важнейших белков комплемента – фактору Н. Диссертантом описано сходство и различия в течении этих форм. Доказано, что несмотря на разнообразие этиопатогенетических вариантов, аГУС – мультифакториальная патология со значительным полиморфизмом клинических проявлений.

Впервые в исследовании Эмировой Х.М. подробно представлен генетический профиль детей с аГУС, проживающих на территории Российской Федерации. Частота выявленных мутаций сопоставима с данными Глобального регистра аГУС. Автором подробно проведен анализ клинической значимости выявленных мутаций, генотип-фенотипических ассоциаций. Доказано, что пациенты, имеющие мутации или без мутаций, одинаково тяжело болеют аГУС, но рецидивы чаще встречаются среди детей с генетическими вариантами различной патогенности и антительной формой заболевания.

В поисках факторов, влияющих на реализацию аГУС автором проанализирована панель генов гемостаза и ферментов фолатного цикла, позволяющих диагностировать генетически обусловленную тромбофилию. Полученные данные, убедительно демонстрируют, что наследственная тромбофилия не является одной из причин аГУС, но определяет тяжесть клинических проявлений болезни, степень повреждения почек, исход и прогноз. Диссертантом рекомендовано проведение профилактики тромбозов у детей с диагностированной тромбофилией при аГУС и, в случаях необходимости, проведения трансплантации почки.

Достоинством работы является проведение тщательного анализа эффективности комплемент-блокирующей терапии на ранних и поздних сроках лечения. Доказано длительное проведение патогенетической терапии способствует продолжающемуся улучшению функции почек в долгосрочном периоде, когда пациенты через 12 мес. и более переставали нуждаться в

диализной поддержке. Также автором убедительно продемонстрировано, что выживаемость, общий и почечный прогноз детей с аГУС определяется как тяжестью острого периода, так и своевременностью проведения комплемент-блокирующей терапии.

Впервые в Российской Федерации проведен анализ общей выживаемости детей с аГУС, инцидентности хронической болезни почек, рисков развития артериальной гипертензии, кардиомиопатии, а также без рецидивной выживаемости после отмены антикомплементарной терапии, которая оказалась ниже мировых данных. Рассчитан относительный риск развития рецидива по ряду факторов: возраста дебюта аГУС, наличия рецидивов и ХБП в анамнезе, тяжелой артериальной гипертензии в остром периоде, а также отсроченное применение комплемент-блокирующей терапии – позже 4 недель от дебюта болезни.

Полученные данные расширяют современные представления об особенностях развития и течения аГУС у детей. Работа имеет крайне важную практическую значимость для педиатрической, нефрологической и реанимационной практики, поскольку позволяет своевременно диагностировать аГУС у детей, начать комплемент-блокирующую терапию и предотвратить летальный исход при прогрессирующем течении, а у выживших детей – развитие терминальной почечной недостаточности.

Автореферат диссертации полностью соответствует её содержанию и подробно отражает основные результаты проведенного автором исследования. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам.

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научной проблемы по совершенствованию подходов к диагностике, лечению и оценке прогноза аГУС, что имеет огромную практическую значимость для медицинской практики.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «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 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168, от 20.03.2021г. №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 докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ

заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии

Института материнства и детства

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ

А.Д. Петрушина

Личную подпись заведующей кафедрой педиатрии и неонатологии, д.м.н., профессора Петрушиной Антонины Дмитриевны заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ

к.м.н., доцент



С.В. Платицына

30.07.2024г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54

Тел: +7(3452) 690-700, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru