

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

С развитием современных медицинских технологий многие ранее смертельные заболевания перестали быть фатальными. Диссертация Эмировой Х.М. посвящена одной из таких актуальных тем, интерес к которой возрос в последнее десятилетие – особенностям клинической картины, характера течения, подходам к диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). В настоящее время известно, что аГУС – орфанное жизнеугрожающее заболевание прогрессирующего течения, обусловленное развитием системной тромботической микроангиопатии вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента из-за мутаций генов, кодирующих белки комплемента или образования антител к некоторым из этих регуляторов. Данная патология относится к разряду медико-социальной проблемы в связи с риском развития терминальной почечной недостаточности и возможностью смертельного исхода. Несмотря на прогресс в понимании патогенетических механизмов развития и лечения аГУС, отсутствие общепринятых диагностических критериев и низкая осведомленность практикующих врачей приводит к ошибкам в ведении пациентов с данной патологией.

Выбранная тема диссертационного исследования является актуальной и современной, значимой для медицинской науки и практического здравоохранения, так как фенотипические особенности детей с аГУС, их генетическая характеристика, ответ на комплемент-блокирующую терапию не изучались среди пациентов, проживающих на территории РФ.

Актуальность проблемы также заключается в том, что в настоящее

время необходимым является поиск маркеров ранней диагностики, предикторов прогноза и исходов при аГУС, что позволило автору сформулировать цель исследования, заключающуюся в обосновании принципов терапии аГУС у детей на основании установленных закономерностей течения, генетического профиля, рисков неблагоприятного прогноза и сроков выживаемости. Исследование в этом направлении, безусловно, представляет большой научный и практический интерес.

На основании проведенных исследований автором выявлено, что среди пусковых факторов в общей структуре аГУС ведущая роль принадлежит инфекциям, в первую очередь с диарейным продромом, что создает существенные трудности в дифференциальной диагностике с типичным ГУС. В связи с этим автором сформулированы диагностические критерии установления диагноза аГУС у детей с диареей, которыми являются повторяющиеся эпизоды гемолиза и потребления тромбоцитов в остром периоде, а также развитие внепочечных проявлений на фоне или в период разрешающейся тромботической микроангиопатии.

Диссертантом продемонстрировано, что острый период аГУС у преимущественного числа детей характеризуется развитием не только острого повреждения почек, но и дисфункцией других органов и систем. В отличие от данных, доступных в литературе, для российской популяции детей с аГУС характерным явилось в первую очередь поражение органов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Также в работе Эмировой Х.М. впервые определена частота встречаемости различных форм аГУС (спорадическая/семейная и антигеновая) в РФ, представлена их клиническая характеристика, возраст дебюта и особенности течения заболевания.

Ценность работы заключается в проведении молекулярно-генетического анализа, включающего исследование 19 генов с различным клиническим значением не только в генах кластера комплемента, но и гемостаза. Проведена оценка патогенности выявленных генетических вариантов,

проанализировано их влияние на тяжесть острого периода и частоту рецидивов.

Достоинством работы также является проведенная диагностика и оценка клинического значения мультигенной тромбофилии у пациентов с аГУС. Автором продемонстрированы статистически значимые различия по ряду генетических вариантов генов гемостаза и фолатного цикла в когорте аГУС в сравнении с популяционными данными и среди пациентов с типичным ГУС. Убедительно продемонстрировано, что сочетание гомо- и гетерозиготного носительства, а также наибольшее число протромбогенных генотипов гемостаза, влияют на тяжесть острого периода болезни и развитие хронической болезни почек.

Автором доказана прямая связь отдаленных последствий поражения почек у детей с аГУС и формирования хронической болезни почек со степенью тяжести острого повреждения почек, длительностью проведения заместительной почечной терапии, рецидивирующим характером болезни, а также отсроченным применением комплемент-блокирующей терапии.

Диссертантом проанализирована эффективность патогенетической терапии в различные сроки наблюдения. Доказано, что наиболее ранним маркером, демонстрирующим положительный ответ на проводимое лечение, является нормализация уровня тромбоцитов. Раннее начало комплемент-блокирующей терапии связано с лучшими результатами лечения, которое было одинаково эффективным у пациентов, имеющих генетический дефект в генах системы комплемента, так и у пациентов, не имеющих мутаций, ассоциированных с аГУС, с различным генетическим профилем, в том числе, и при приобретенной форме заболевания. Показано, что начало комплемент-блокирующей терапии в течение первой недели от дебюта заболевания позволяет во всех случаях добиться полного восстановления функции почек. Также продемонстрировано, что на фоне продолжающейся комплемент-блокирующей терапии возможно улучшение функции почек в более отдаленные сроки у детей с аГУС.

В работе продемонстрирована возможность отмены комплемент-блокирующей терапии, проанализированы безрецидивная выживаемость и факторы риска рецидива у детей с аГУС, которые отличаются от литературных данных.

На основании вышеизложенного разработаны алгоритм диагностики и дифференцированные схемы терапии аГУС в зависимости от природы комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (спорадическая / семейная и приобретенная форма аГУС), что обуславливает высокую эффективность лечения пациентов с данной патологией.

Все вышеизложенное отражает научно-практическую значимость диссертационного исследования.

Выводы соответствуют задачам. Достоверность выводов и научных положений подтверждается достаточным количеством обследованных детей с аГУС (n=211), использованием современных методов исследования.

Автореферат и опубликованные 25 работ полностью отражают содержание диссертации.

Совершенно очевидным является, что представленный материал будет способствовать формированию клинической настороженности у педиатров, нефрологов и врачей других специальностей в своевременной диагностике аГУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа 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, имеющий 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, Эмирова Хадижа Маратовна, достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов факультета
усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



Е.И. Прокопенко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Тел. (499) 674-07-09

E-mail: moniki@monikiweb.ru, сайт <https://monikiweb.ru/>

Личную подпись д.м.н. Е.И. Прокопенко заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор



Н.Ф. Берестень

24.08.24г.