

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).

Диссертационное исследование Эмировой Х.М. затрагивает актуальную проблему современной педиатрии, связанную с вопросами диагностики, лечения и прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) – ультраредкого хронического жизнеугрожающего рецидивирующего заболевания, являющегося одной из форм тромботической микроангиопатии, обусловленной дисрегуляцией системы комплемента. При естественном течении аГУС уровень смертности в острой фазе достигает 10%, а прогрессирование до конечной стадии почечной недостаточности развивается примерно у половины пациентов. С появлением анти-C5-терапии (гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие активацию C5) естественное течение аГУС полностью изменилось: прогноз кардинально улучшился, и частота терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с этим заболеванием резко снизилась.

Актуальность проблемы определяется тем, что в настоящее время аГУС до сих пор остается клиническим диагнозом, который устанавливается после исключения других состояний, таких как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ГУС, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli* и др. Трудности диагностики аГУС заключаются в клиническом полиморфизме, дебюте с неспецифических симптомов, а также в ряде случаев в более медленном прогрессировании заболевания, что затрудняет своевременное распознавание данной патологии.

Согласно цели диссертационной работы автором сформулированы задачи, которые были успешно решены в ходе исследования. В работе представлен логично выстроенный многоэтапный дизайн исследования,

применен комплексный подход к использованию методов статистической обработки данных, анализу научной литературы, представленной по этой теме.

Научная новизна исследования не вызывает сомнения и заключается в глубоком, подробном, впервые проведенном в Российской Федерации и на большом клиническом материале анализе особенностей течения форм аГУС (спорадическая/семейная и приобретенная) в различные сроки наблюдения – в острой фазе, на фоне ремиссии заболевания при проведении комплемент-блокирующей терапии и ее отмене.

Полученные результаты основываются на современных методах исследования. Автором продемонстрировано, что для реализации аГУС необходимо воздействие эндотелиотропных триггеров, запускающих активацию комплемента, природа которых может быть разнообразной. В исследовании представлено, что в основном у детей с аГУС выявляются комплемент-активирующие состояния инфекционной природы. Данный факт следует учитывать при определении длительности комплемент-блокирующей терапии с учетом возраста дебюта заболевания, независимо от генетического профиля пациентов.

Центральным звеном патогенеза аГУС является гиперактивация альтернативного пути комплемента. Поэтому изучение генетического профиля пациентов с аГУС вызывает большой интерес, так как прогноз пациентов после первого эпизода и для последующей трансплантации почки коррелирует с генетическим профилем пациентов. Диссертантом проведено расширенное молекулярно-генетическое исследование у 172 пациентов, детально проанализирован клинический эффект генетических дефектов, их влияние на частоту рецидивов. Частота генных мутаций среди российских детей с аГУС сопоставима с мировой. Результаты генетического исследования позволяют прогнозировать течение заболевания и длительность применения комплемент-блокирующей терапии.

В диссертационном исследовании изучались также демографические и клинические особенности течения различных форм аГУС, роль не только генетической детерминанты в реализации заболевания, но и влияние мультигенной тромбофилии на тяжесть течения аГУС, что позволило автору провести глубокий анализ эффективности комплемент-блокирующей терапии, определить факторы риска неблагоприятного прогноза, оценить инцидентность хронической болезни почек и безрецидивную выживаемость.

Диссертантом доказано что проведение антикомплемментарной терапии способствует не только достижению клинико-лабораторной ремиссии заболевания в короткий период времени, но и патогенетическому контролю течения заболевания в более отдаленные сроки.

Согласно проведенному исследованию убедительно продемонстрировано, что прогноз и выживаемость детей с аГУС зависит от тяжести острого периода и раннего старта антикомплемментарной терапии. На основании полученных результатов автором разработан алгоритм ведения пациентов с аГУС для своевременного проведения патогенетического лечения, улучшения исходов и прогноза заболевания.

Степень достоверности результатов исследования подтверждена достаточным объемом клинического материала, репрезентативной выборкой, применением современных методов обследования и статистического анализа. Личное участие автора подтверждается анализом и обобщением результатов проведенной диагностики, особенностей течения заболевания, разработки алгоритма лечения различных форм аГУС у 211 детей. По теме диссертации опубликовано 25 статей, в том числе 15 в журналах ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования и 2 в изданиях, индексируемых в Scopus. Диссертант является автором 3-х монографий, клинических рекомендаций по ГУС у детей. Научные результаты исследования доложены на конференциях, съездах, российских конгрессах, в том числе с международным участием. Научные положения и практические

рекомендации внедрены в работу нефрологических и реанимационных отделений различных регионов РФ.

Сделанные автором выводы и предложенные практические рекомендации являются актуальными, научно обоснованными и достоверными, соответствуют цели и вытекают из задач исследования, а также подтверждают основные положения, выносимые на защиту.

Представленный диссертантом автореферат имеет стандартную структуру, дает полноценное представление о проведенном исследовании, отражает основные положения диссертации. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы по совершенствованию методов диагностики, лечения и оценке прогноза аГУС, что имеет существенное значение для медицинской практики. По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «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 к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Эмирова Хадижа

Маратовна, достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.21.
Педиатрия (медицинские науки).

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии №2
ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ МЗ РФ

Е.П. Ситникова

26.08.24г.

Личную подпись заведующей кафедрой педиатрии №2, д.м.н., профессора
Ситниковой Е.П. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ МЗ РФ
д.м.н., профессор



И.М. Мельникова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

Телефоны (4852)30-56-41; (4852)72-91-42; e-mail: rector@ysmu.ru