

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**

Диссертационная работа Эмировой Х.М. посвящена важной и актуальной для педиатрии проблеме – атипичному гемолитико-уремическому синдрому (аГУС), представляющему собой тяжелое, угрожающее жизни заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции альтернативного пути комплемента с развитием комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА).

Актуальность исследования обусловлена тем, что диагностика аГУС в клинической практике до сих пор остается трудной задачей для педиатров и нефрологов из-за отсутствия четких лабораторных критериев этой патологии. Следует признать, что несмотря на совершенствование терапевтического подхода к аГУС и внедрения терапии, направленной на нейтрализацию вовлеченной в патологический процесс системы комплемента, до сих пор сохраняется высоким риск летального исхода, неблагоприятного почечного прогноза и инвалидизации детей.

В рамках работы проанализированы результаты обследования 211 пациентов из различных лечебных учреждений. Выборка репрезентативная, соответствует требованиям международных стандартов.

На основании анализа результатов проведенных исследований соискателем установлено, что комплемент-активирующими состояниями в реализации аГУС у детей чаще являются инфекции, причем в половине случаев, проявляющиеся диареей, что создает серьезные трудности при диагностике аГУС. В частности, весьма важен первый вывод, из которого

следует, что острые кишечные инфекции бактериальной природы в 52,9% случаев являются мощным триггерным фактором, запускающим развитие аГУС у детей, вместе с тем остается значимой и роль диарей вирусной природы – в качестве триггера они фигурировали в 10,5% случаев. Среди заболевших семейные формы аГУС выявляются редко - только в 2,8% случаев, это весьма важно и интересно. В то же время автор указывает на важность сбора семейного анамнеза и выявления отягощения его по развитию не только почечного повреждения, но и других проявлений ТМА у родственников. Особый интерес и несомненную новизну имеют впервые сформулированы критерии, позволяющие ориентироваться на диагноз аГУС: отягощенный семейный анамнез по ТМА, рецидивы аГУС, развитие ТМА на фоне/после ОРВИ, вакцинации, травмы, хирургического вмешательства или без триггера, повторные эпизоды гемолиза и тромбоцитопении в дебюте болезни с диарейным продромом, поражение других органов при разрешающейся ТМА, подтверждение генетической природы заболевания, положительный эффект от антикомплементарной терапии.

Автором продемонстрировано, что аГУС – системная ТМА, со значительным полиморфизмом клинических проявлений, независимо от формы болезни, где среди экстраренальных проявлений болезни чаще встречается поражение органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной и сердечно-сосудистой системы

Впервые на основании результатов исследования встречаемости мутаций генов у детей с аГУС, проживающих на территории РФ, автору удалось установить, что наличие мутаций различной значимости или их отсутствие не определяет тяжесть острого периода аГУС, в то время как частота развития рецидивов была достоверно выше у пациентов с мутациями и антительной формой болезни.

Важным разделом диссертации, судя по автореферату, является изучение роли тромбофилии в реализации аГУС. Определена частота полиморфных генотипов маркеров тромбофилии (гены гемостаза и фолатного

метаболизма) в сравнении с популяционными данными и результатами исследования маркеров тромбофилии при типичном ГУС. Убедительно продемонстрировано, что тяжесть течения аГУС у детей зависит от количества аллельных нарушений и сочетания протромбогенных (гетеро- и гомозиготных) генотипов генов системы гемостаза. Эти результаты отличаются несомненной новизной и практической значимостью: автором впервые обосновано, что пациенты с диагностированной наследственной тромбофилией при аГУС требуют более детального контроля и наблюдения из-за возможности развития рецидивирующих тромбозов в микроциркуляторном русле под воздействием дополнительных факторов риска тромбообразования.

Достоинством работы также является проведенная оценка эффективности комплемент-блокирующей терапии в динамике – через различные промежутки времени: в раннем и отдаленном периодах. Доказано, что применение комплемент-блокирующей терапии способствует регрессу симптомов заболевания, где самым ранним лабораторным критерием ответа на терапию является купирование тромбоцитопении через неделю от начала терапии. Автором продемонстрировано, что прогноз и выживаемость пациентов с аГУС напрямую связаны с тяжестью острого периода болезни и ранним стартом комплемент-блокирующей терапии, особенно в случае диарейного продрома, что является трудной диагностической задачей.

Установлено, что отмена комплемент-блокирующей терапии сопряжена с высоким риском развития тяжелого рецидива аГУС. Диссертантом подчеркивается целесообразность мониторинга состояния в катамнезе за детьми, находящимися в ремиссии аГУС, в том числе и после отмены комплемент-блокирующей терапии с целью контроля восстановления/улучшения функций почек, снижения риска развития и предупреждения прогрессирования хронической болезни почек, а также своевременной диагностики рецидива заболевания.

Весьма важен вывод, ориентирующий на вероятность развития ХБП у

пациентов с аГУС: длительное вынужденное использование заместительной почечной терапии (более 10 суток), сохраняющаяся более 50 суток азотемия, рецидивирующий характер ТМА и позднее (после 4 недель) использование комплемент-блокирующей терапии.

В диссертационном исследовании использованы современные клинико-лабораторные и специальные методы обследования детей, применены методы статистического анализа на основании репрезентативной выборки для решения поставленных автором задач, соответствующие требованиям международных стандартов.

Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы и вытекают из представленных результатов проведенного исследования.

Автореферат диссертации составлен с учетом современных требований, в нем приведены основные положения диссертационной работы. Стиль изложения материала лаконичный, академический.

Данные, представленные в автореферате, иллюстрируются достаточным количеством рисунков и таблиц.

Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы и вытекают из представленных результатов проведенного исследования.

Эмирова Х.М. является признанным лидером и авторитетным специалистом в области изучения ГУС, результаты ее исследований внедрены в широкую клиническую практику, они были доложены и обсуждены на научных форумах, количество и уровень ее публикаций полностью соответствуют требованиям ВАК, предъявляемым к соискателям ученой степени доктора медицинских наук

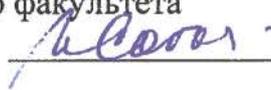
Вопросов и замечаний, возникших при изучении автореферата нет.

Заключение

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 высокую практическую значимость для врачей различных специальностей – педиатров, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов.

По своей актуальности, научной новизне, объему материала, методическому уровню, научно-практической значимости, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «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 докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Доктор медицинских наук, профессор
заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета
ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗ РФ  М.К. Соболева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 630091, Новосибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г.Новосибирск, Красный проспект, 52; Телефон +7 (383) 222-32-04; e-mail: m.k.soboleva@gmail.com

Подпись д.м.н., профессора Марины Константиновны Соболевой заверяю
Начальник Отдела кадров ФГБОУ ВО НГМУ

Кох Ольга Ольга Александровна 

19.08.2024г.