

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной

работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

К.М.В.

Г.Н. Зайцева

" 29 " 20 24 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования Эмировой Хадижи Маратовны не вызывает сомнений, поскольку проблема гемолитико-уремического синдрома остается актуальной для современной педиатрии, что обусловлено не только развитием острого повреждения почек, возникновением жизнеугрожающих внепочечных проявлений, но и сохраняющейся высокой летальностью, риском развития хронической болезни почек. Наиболее тяжелая форма – атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое генетически-детерминированное заболевание с неполной пенетрантностью с прогрессирующим течением, неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит хроническая неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента в результате мутаций генов комплемента или образования антител к некоторым из его факторов. Растет интерес к молекулярным и генетическим основам этого тяжелого заболевания. Фенотип пациентов с аГУС весьма variabelен. Однако имеются данные о взаимосвязи между генетическими мутациями, исходами и риском рецидива этого гетерогенного заболевания.

Появились данные о возможной роли в развитии аГУС генетических аномалий не только системы комплемента, но и свертывающей системы крови. В этой связи расшифровка генетических дефектов системы комплемента и гемостаза при аГУС позволит углубить понимание патофизиологических механизмов и оценить их роль в прогнозе риска тяжелого течения заболевания. С разработкой инновационной терапии течение аГУС изменилось: увеличилось число пациентов с благоприятным прогнозом заболевания при полном восстановлении функции почек, ускорении темпов ее восстановления и снижении частоты перехода в терминальную стадию почечной недостаточности у пациентов. Однако вопросы, связанные с диагностикой, лечением и прогнозом аГУС, остаются мало изученными, но весьма актуальными для здравоохранения. Поскольку не разработана научная концепция аГУС, необходимо создание достоверных и информативных инструментов, позволяющих персонифицировать тактику ведения этих пациентов. Остаются недостаточно изученными предикторы тяжести течения заболевания и неблагоприятного прогноза заболевания. Не разработаны эффективные схемы терапии, нет комплексного подхода при изучении способов применения новых препаратов. Сформулированная Эмировой Хадижей Маратовной цель диссертационной работы – обоснование принципов терапии аГУС у детей на основании выявленных закономерностей течения, генетического профиля, рисков неблагоприятного прогноза заболевания, является актуальной, а сама диссертация своевременна и значима для науки и практики.

Связь работы с планом соответствующих отраслей наук и народного хозяйства. Диссертационная работа Х.М. Эмировой на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», выполнена в соответствии с основными направлениями и планом научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Российский университет медицины» МЗ РФ. Решение поставленных в работе задач позволит разработать систему диагностики и прогнозирования течения различных форм аГУС у детей на основании выявления факторов риска, определить диагностическую и прогностическую значимость молекулярно-генетического исследования, маркеров тромбофилии, позволит обосновать применение диагностического алгоритма для инициации комплемент-блокирующей терапии в ранние сроки от начала заболевания, выявить предикторы неблагоприятного прогноза исхода болезни, оценить эффективность патогенетического лечения и безрецидивную выживаемость в случае отмены комплемент-блокирующей терапии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В диссертационной работе Эмировой Х.М. решена научная проблема по совершенствованию подходов к диагностике, лечению и оценке прогноза аГУС у детей, имеющая важное значение для педиатрии. Проанализированы распространенность различных форм аГУС, особенности их клинического течения на основании клиничко-лабораторного, инструментального и катамнестического наблюдения. Автором продемонстрирована диагностическая и прогностическая значимость проведения генетических исследований при аГУС у детей. Установлено, что мультигенная тромбофилия играет не только роль в реализации патологического процесса, но и влияет на тяжесть течения, степень почечного повреждения, исход и прогноз аГУС. Убедительно показана эффективность комплемент-блокирующей терапии в различные сроки от дебюта аГУС с оценкой непосредственных и отдаленных результатов лечения. Диссертантом установлено, что применение антикомплемтарной терапии обеспечивает управляемое течение заболевания со стабилизацией состояния пациентов в короткие сроки, а ее отмена может быть связана с развитием рецидива.

Научно обосновано, что прогноз и выживаемость пациентов с аГУС определяются тяжестью острого периода болезни и своевременностью проведения комплемент-блокирующей терапии. Разработанный алгоритм диагностики и ведения пациентов с аГУС позволит оптимизировать терапию, улучшить исходы и прогноз заболевания. Выводы и рекомендации научно аргументированы, имеют научно-практическую ценность, логично вытекают из содержания диссертации и отражают выполнение поставленных задач.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Результаты проведенного исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость для развития медицинской науки в общем и педиатрии, в частности. Полученные результаты исследования позволят улучшить диагностику аГУС и оптимизировать терапевтические подходы. Автор продемонстрировал, что для пациентов с аГУС, независимо от формы, характерен полиморфизм клинических проявлений. Идентификация генетических дефектов определяет продолжительность патогенетической терапии, а также риск развития рецидивов аГУС. Диссертантом рекомендовано выполнение диагностики тромбофилии, влияющей не только на тяжесть течения заболевания и риск развития хронической болезни почек, но позволяющей провести первичную тромбопрофилактику в посттрансплантационном периоде. Сформулированы показания к морфологическому исследованию почек при протеинурии нефротического типа в сочетании с анемией и тромбоцитопенией, при развитии неполного симптомокомплекса тромботической микроангиопатии, а также при сохраняющемся снижении функции почек на фоне купирования гематологических проявлений аГУС.

Разработанный алгоритм диагностики аГУС, протекающим в дебюте, в том числе с диареей бактериальной этиологии, позволит улучшить исход, прогноз общей и почечной выживаемости детей с этой патологией. Применение комплемент-блокирующей терапии при антительной форме

аГУС показано при невозможности проведения/отсутствии эффекта плазмотерапии и иммуносупрессивной терапии, при развитии заболевания с жизнеугрожающими экстраренальными проявлениями и в случае выявления мутаций генов комплемента. Мониторинг признаков тромботической микроангиопатии после отмены патогенетической терапии позволит диагностировать рецидив заболевания с рестартом терапии в первые 48 часов. Разработанный алгоритм лечения детей с различными формами аГУС может быть использован в работе педиатров, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов. Автором разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования. Основные научные положения, выводы и рекомендации работы Эмировой Хадижи Маратовны внедрены в лечебный процесс ряда медицинских учреждений.

Личный вклад автора. В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии самого автора на всех этапах исследования: от постановки целей, задач и разработки дизайна исследования, до обсуждения результатов, выводов и научных публикаций. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, методологические подходы к их выполнению. Диссертант самостоятельно осуществил отбор детей с аГУС. Автором лично проведена курация пациентов с аГУС, рандомизация лечебных групп и контроль качества и эффективности лечения, сформированы базы данных, проведена статистическая обработка материалов, полученных в ходе исследования, с использованием современных компьютерных программ, анализ полученных результатов, публикация статей по теме диссертации, выступления на конференциях, оформлены диссертационная работа и автореферат.

Высокая степень достоверности полученных результатов, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций базируются на грамотном построении дизайна научной работы, достаточном объеме

клинического материала и однородности изучаемых групп пациентов за счет использования разработанных критериев включения и невключения, а также применении современных методов статистической обработки результатов с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа. Автором четко и корректно сформулирована цель, в соответствии с которой поставлены актуальные задачи. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из представленного материала, основаны на проверяемых данных, научно обоснованы, соответствуют цели и поставленным задачам исследования. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием исследуемых групп, четкой постановкой цели и задач, высокой информативностью использованных в работе современных методов исследования. Статистический анализ и представление результатов в диссертационной работе соответствует современным рекомендациям. Математические методы анализа использованы в соответствии с поставленными задачами. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях различного уровня, включая международный. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 15 статей в журналах Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 2 – в изданиях, индексируемых в Scopus. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы работы.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования апробированы и внедрены в клиническую практику Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа и нефрологического отделения ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗ г.Москвы», отделения диализа СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», нефрологического отделения ГАУЗ «РДКБ МЗ Республики Татарстан», нефрологического отделения ГБУЗ

«РДКБ МЗ Республики Башкортостан», нефрологического отделения ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница №1».

Результаты научного исследования включены в учебный процесс кафедры педиатрии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ. Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты и основные положения диссертационной работы Эмировой Х.М. рекомендуются к применению в практической деятельности педиатров, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи детскому населению. Материалы научно-исследовательской работы Эмировой Х.М. могут быть включены в учебный план студентов, ординаторов и аспирантов педиатрической специальности, а также в учебный план последипломного усовершенствования врачей по специальностям «Педиатрия» и «Нефрология».

Оценка содержания диссертации, завершенность диссертации в целом, замечания по оформлению. Диссертационная работа Эмировой Х.М. построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 354 страницах компьютерного набора, содержит 62 таблицы и 42 рисунка. Библиографический указатель содержит 319 источников, из них 17 отечественных, 302 – зарубежных. Работа написана хорошим литературным языком, понимание работы облегчает логичная структура изложения. Иллюстрационный материал оформлен согласно современным требованиям, информативен, полностью отражает результаты,

полученные автором. Все поставленные задачи успешно решены в ходе научного исследования. Выводы полностью соответствуют полученным результатам, вытекают из цели работы и поставленных задач. Таким образом, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы Эмировой Х.М. нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертации, четко и правильно отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о выполненной работе. Расхождения между терминологией и выводами в автореферате и диссертации отсутствуют. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Эмировой Хадижи Маратовны на тему «Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Зайцевой Ольги Витальевны, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной проблемы по совершенствованию подходов к диагностике, лечению и оценке прогноза атипичного гемолитико-уремического синдрома у детей, имеющей важное значение для педиатрии.

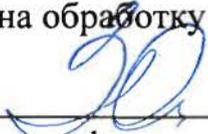
По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности выводов и практических рекомендаций представленная диссертация Эмировой Х.М. соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции №62 от 25.01.2024г.).

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на кафедральном совещании кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, протокол № от « 5 » июля 2024 года.

Захарова Ирина Николаевна
доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия),
профессор, заведующий кафедрой педиатрии
имени академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных


Подпись д.м.н., профессора Захаровой Ирины Николаевны заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Зайцева Татьяна Николаевна

Кандидат медицинских наук

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

И.о. проректора по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Зайцева Т.Н.

Подпись кандидата медицинских наук Зайцевой Татьяны Николаевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России); 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, 8(499)252-21-04; e-mail: rmaro@rmaro.ru

Web-сайт: <http://www.rmaro.ru>

29.07.2024г.