ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника

отдела наследственных и приобретенных болезней почек

имени проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического

института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова МЗ РФ

на диссертационную работу

Агаронян Асмик Гамлетовны

«Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей

со стероидзависимым нефротическим синдромом»,

представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности:

14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Выбор иммуносупрессивной терапии первой линии, необходимой для поддержания стероид-индуцированной ремиссии стероид-зависимого нефротического синдрома у детей, остается важной, но не решенной проблемой педиатрической нефрологии. Несмотря на многочисленные исследования эффективности различных иммуносупресивных препаратов, до настоящего времени отсутствует консенсус по стратегии выбора иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. В настоящее время в клинической практике наибольшее распространение получили циклоспорин А и микофенолата мофетил для лечения стероид-зависимого нефротического синдрома у детей. Однако, сравнительные исследования эффективности и безопасности данных иммуносупрессантов в качестве препаратов первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом в зарубежной литературе немногочисленны, а в Российской Федерации отсутствуют.

По данным ранее проведенных исследований у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом сравнительная эффективность варьирует от преимущественного до равнозначного стероид-сберегающего эффекта циклоспорина А и микофенолата мофетила с различным профилем потенциальных побочных эффектов данных препаратов.

Учитывая отсутствие обоснованных данных эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, чрезвычайно актуальным является разработка тактики ведения пациентов на основании сравнительного анализа стероид-сберегающего эффекта микофенолата мофетила и циклоспорина А.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

В диссертационной работе Агаронян А.Г. на основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цель и задачи исследования. Задачи соответствуют цели работы - обосновать выбор рациональной тактики иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Полученные результаты исследования детально проанализированы и систематизированы. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций и заключения, полученных в диссертации, подтверждается достаточным объемом выборки (103 включенных в исследование пациента) с использованием широкого спектра современных методов обследования, высоким методологическим уровнем и адекватных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликованы 4 работы, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе впервые продемонстрированы преимущественная эффективность и безопасность микофенолата мофетила по сравнению с циклоспорином А в качестве иммуносупрессивного препарата первой линии, применяемых для поддержания стероид-индуцированной ремиссии стероид-зависимого нефротического синдрома у детей независимо от исходных доз глюкокортикостероидов.

Автором выявлена высокая частота циклоспорин А-опосредованной нефротоксичности, в связи с чем рекомендован перевод пациентов после длительной (2-3 года) терапии циклоспорином А на прием микофенолата мофетила. В случае недостаточного стероид-сберегающего эффекта микофенолата мофетила, предложено проведение повторной нефробиопсии с целью исключения морфологических признаков нефротоксичности и возобновления терапии циклоспорином А.

На основании полученных данных обоснован выбор рациональной тактики иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, разработан алгоритм ведения пациентов, принимающих циклоспорин А, что позволит совершенствовать подходы к терапии данного заболевания.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация Агаронян Асмик Гамлетовны построена по общепринятому плану, изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 171 источник, в том числе 4 отечественных и 167 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на

защиту, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, содержащая обзор литературы, отражает современные представления о лечении детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Представлено развитие данного направления в историческом аспекте. Приведены результаты крупных международных исследований эффективности и безопасности иммуносупрессивной терапии стероид-зависимого нефротического синдрома у детей. Автор, описывая современные взгляды на состояние проблемы, освещает противоречивые результаты и неуточненные позиции в подходах выбора иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом.

Во второй главе «Объем и методы исследования» представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, определения и используемые протоколы терапии, критерии эффективности проводимого лечения, а также методы статистической обработки полученных данных исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований диссертанта. Глава написана подробно, разбита на разделы и содержит соответствующее количество таблиц и рисунков. Представлена клиническая характеристика включенных в исследование пациентов перед началом иммуносупрессивной терапии первой линии, где четко показано, что исследуемые три группы пациентов, включая 75 детей, получавших циклоспорин А как препарат иммуносупрессивной первой линии и микофенолата мофетил как препарата второй линии и 28 больных на терапии микофенолатом мофетила в качестве стартового препарата, были сопоставимы по основным сравниваемым параметрам. Полученные данные в каждой группе пациентов были детально проанализированные с последующим сравнительным анализом данных между группами.

В четвертой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор подводит итоги проведенного исследования и сопоставляет полученные

результаты с имеющимися литературными данными. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов.

По результатам диссертационной работы сформулировано 6 выводов и 2 практические рекомендации, которые соответствуют поставленным задачам исследования, имеют научную новизну и практическую значимость.

Исследование, выполненное Агаронян А. Г., является самостоятельной законченной работой, представляющей научный, клинический и практический интерес. Объем проанализированного материала и методологический уровень исследования соответствуют поставленным задачам, полученные выводы достаточно полно аргументированы клиническим материалом в виде таблиц и рисунков, достоверной статистической обработкой и логически вытекают из полученных данных.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какова целесообразность выполнения нефробиопсии для морфологического исследования почечной ткани у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом перед назначением иммуносупрессивной терапии, если известно превалирование болезни минимальных изменений, что и подтверждено в проведенном исследовании?
2. Имелась ли и какова частота циклоспорин А – и микофенолата мофетил-зависимости у исследуемых пациентов со стероид-зависимым нефротическим синдромом?

Заключение

Диссертационная работа Агаронян Асмик Гамлетовны «Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом», выполненная под руководством д.м.н., профессора Цыгина А.Н. является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по

усовершенствованию тактики иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, что является значимым для педиатрии.

По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов и уровню внедрения результатов диссертационная работа Агаронян А.Г. соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Агаронян Асмик Гамлетовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук (шифр:14.01.08 - Педиатрия,
шифр: 03.02.07 - Генетика), главный научный сотрудник
отдела наследственных и приобретенных болезней почек
имени проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского
Клинического института педиатрии имени академика
Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова МЗ РФ_____Приходина Лариса Серафимовна

Подпись доктора медицинских наук
Приходиной Л.С. удостоверяю
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент _____О.Ю. Демина

125412 г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Тел.: +7 (495) 484-02-92, e-mail: niki@pedklin.ru
http://www.pedklin.ru/

«25» мая 2021 г.