ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора,
заведующего нефрологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России»,
заведующего кафедрой академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»
на диссертацию Миловановой Анастасии Михайловны
«Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.08 – Педиатрия и 03.02.07 - Генетика

Актуальность темы исследования

С развитием терапевтических возможностей педиатрической нефрологии совершенствуются схемы иммуносупрессии, применяемые для лечения идиопатического нефротического синдрома. В отличие от чувствительных вариантов нефротического синдрома, лечение первичного стероидрезистентного нефротического синдрома по-прежнему является нерешенной проблемой. Верификация генетической причины заболевания позволяет минимизировать заведомо неэффективную терапию, а исследование новых генетических вариантов способствует распространению пренатальной диагностики и семейного генетического консультирования, что позволяет предотвратить повторные случаи рождения больных детей в семье.

Кроме того, изучение эффективности различных методов терапии, в т.ч. метаболической и подоцитопротективной терапии, позволяют добиваться ремиссии у детей с наследственными формами нефротического синдрома, к которым прежде применялась лишь нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов исследования

В диссертационной работе Миловановой А.М. на основании данных анализа отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цели и задачи исследования. Задачи соответствуют цели работы –

оптимизировать диагностические и терапевтические подходы у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом. Полученные результаты детально проанализированы и систематизированы. Проведено сравнение особенностей врожденного и инфантильного нефротического синдрома и стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года. Обоснованность и достоверность научных положений выводов и практических рекомендаций, полученных по результатам работы, подтверждается внушительным объемом выборки (99 детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом и 151 ребенок со стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года), использованием широкого спектра современных методов обследования (включая нефробиопсию и молекулярно-генетическое исследование), современными методами статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций. Следует отметить большое количество работ в зарубежных журналах, индексируемых SCOPUS, - 7 работ.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе впервые дана генетическая характеристика российской когорты детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом, в т.ч. нефротическим синдромом с ранним дебютом. Описаны клинические особенности пациентов с наследственным нефротическим синдромом, а также выявлены некоторые не известные ранее нефрологическому сообществу экстраренальные проявления при различных генетических вариантах.

Подтверждена низкая эффективность иммуносупрессивной терапии у детей с генетически детерминированным нефротическим синдромом, не подтверждены предположения ряда европейских исследователей о вероятной эффективности ингибиторов кальцинейрина при повреждении некоторых конкретных генов.

Отмечена низкая практическая ценность проведения пункционной нефробиопсии у детей с ранним дебютом заболевания, в группе детей с

манифестом болезни в возрасте старше 1 года, напротив, морфологическое исследование предложено как приоритетное.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Миловановой А.М. построена по традиционному плану, изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав с описанием полученных результатов, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 31 рисунком, а также приложением с кратким описанием известных литературе генов, вызывающих нефротический синдром или его фенокопии. Список использованной литературы включает 282 источника: 7 отечественных и 275 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в этом разделе сформулированы цель и задачи исследования, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, содержащая обзор литературы, содержит подразделы, посвященные клиническим, лабораторным, морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам врожденного и инфантильного нефротического синдрома, а также описание клинико-лабораторных особенностей детей с генетическими вариантами, наиболее часто вызывающими нефротический синдром. Особое внимание уделено описанию экстраренальных проявлений, что позволяет заподозрить определенную наследственную патологию на догенетическом этапе.

Вторая глава диссертации посвящена методам исследования и содержит дизайн исследования, критерии включения, невключения и исключения детей, а также подробное описание методик проведения молекулярно-генетического исследования.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленных цели и задач.

В главах 3, 4 и 5 представлены результаты, содержащие клинические и молекулярно-генетические характеристики врожденного, инфантильного

нефротического синдрома и стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года соответственно.

В главе 6 проведено сравнение вышеупомянутых групп в отношении клинических и лабораторных особенностей, а также оценено прогрессирование хронической болезни почек в группах по возрасту, морфологическому диагнозу и в зависимости от наличия или отсутствия генетической причины заболевания.

Глава 7 содержит обсуждение полученных результатов, их сравнение с общемировыми данными.

Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, характеризуются научной новизной и практической значимостью. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Вопросы

1. Выявлены ли какие-либо генетические особенности российской группы детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом?
2. Какие наиболее часто используемые препараты подоцитопротективной терапии при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме и какая их сравнительная эффективность по данным литературы?
3. Рекомендована ли нефрэктомия как метод стабилизации состояния у детей с выраженной протеинурией при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Миловановой Анастасии Михайловны «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома» содержит решение важной педиатрической научной задачи по усовершенствованию диагностики на ранних этапах и подбору тактики ведения детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, а сведения, полученные ходе работы, крайне важны для оценки прогнозов и тяжести течения

заболевания. Основные положения исследования обоснованы, обладают научной новизной и теоретической и практической значимостью.

Работа Миловановой Анастасии Михайловны соответствует 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 медицинских наук, а ее автор, Милованова Анастасия Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 – Педиатрия и 03.02.07 – Генетика.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор,
заведующий нефрологическим отделением
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей
и подростков ФМБА России»,
заведующий кафедрой академии постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских
технологий ФМБА России» Зокиров Нурали Зоирович

Подпись доктора медицинских наук
Зокирова Н.З. удостоверяю
Ученый секретарь ФГБУ «ФНКЦ
ФМБА России», к.м.н. О.О. Курзанцева

115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28
Тел: +7(499)725-44-40, e-mail: info@fnkc-fmba.ru
www.fnkc-fmba.ru

«22» апреля 2022