«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук
_____ Ребриков Д.В.

«18» апреля 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Актуальность темы исследования

Исследование генетических причин подоцитопатий актуально во всем мире в связи с отсутствием терапевтических опций в отношении этих групп пациентов и неминуемого прогрессирования заболевания до хронической болезни почек 5 стадии, требующей применения заместительной почечной терапии. Существующие выборки детей с генетическим нефротическим синдромом малы не только вследствие редкости состояния, но и в связи со сложностью и малодоступностью молекулярно-генетического обследования. В России до сих пор не проводилось масштабных исследований этих состояний, а, между тем, особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома у целого пласта национальностей и народностей Российской Федерации не описаны в мировой литературе. Кроме того, клинические особенности малых групп пациентов с редкими нуклеотидными вариантами не имеют описания вовсе. Терапия врожденного и инфантильного нефротического синдрома на сегодняшний день ограничивается нефропротекцией, а тактика ведения сводится к подготовке к заместительной почечной терапии. Эффективность ингибиторов кальцинейрина при различных генетических вариантах не изучена.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые в Российской Федерации описаны клинические и молекулярно-генетические особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома, а также стероидрезистентного нефротического синдрома с возрастом дебюта старше 1 года жизни. Установлены клинические и

лабораторные особенности течения заболевания у детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом и стероидрезистентным нефротическим синдромом с возрастом дебюта старше 1 года, описаны экстраренальные проявления при различных дефектах генов, кодирующих белки подоцитов. Проведены оценка эффективности иммуносупрессивной и подоцитопротективной терапии в этих группах, а также сравнение скорости прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от возраста дебюта болезни, наличия генетической причины, а также морфологического диагноза, выставленного на ранних стадиях болезни.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают новизной и существенно углубляют знания в области молекулярной генетики нефротического синдрома.

Личный вклад соискателя

Миловановой А.М. самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертационной работы и обоснована ее актуальность, сформулированы цели и задачи исследования, организовано и проведено исследование, носившее двунаправленный (ретро- и проспективный) характер, статистическая обработка полученных данных. Работа 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.

Основные результаты исследования в полном объеме отражены в 10 публикациях соискателя, изложенных на страницах печатных изданий, в том числе в 3 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований. Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на ряде всероссийских и международных конференций. Использованные в работе методы научного исследования, характер постановки вопросов, обоснование положений и выводов диссертации характеризуют автора как квалифицированного в научном плане специалиста.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты позволили соискателю сформулировать соответствующие выводы и рекомендации. Согласно результатам работы Миловановой А.М. проведение пункционной нефробиопсии при раннем дебюте болезни малоинформативно и не способствует подбору эффективной терапии. Молекулярно-генетическое исследование позволяет не только оценить вероятные прогнозы течения заболевания, но и подобрать специфическое лечение (в частности, при патологии коэнзима Q10). В свою очередь, в группе детей с возрастом дебюта старше 1 года биопсия является приоритетной и должна проводиться всем детям, не ответившим на терапию стероидами. До получения результатов молекулярно-генетического тестирования

группе детей с дебютом старше 1 года жизни предлагается терапия ингибиторами кальцинейрина, которая в 40,4% случаев способствует выходу в полную или частичную ремиссию. Дальнейший подбор иммуносупрессивной терапии оправдан лишь при идиопатическом нефротическом синдроме без выявленных причинных вариантов.

Результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ нефроурологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Миловановой А.М. выполнена с использованием комплексного подхода. Автором четко и корректно сформулирована цель, в соответствии с которой поставлены актуальные задачи. Достоверность результатов обоснована корректным дизайном исследования, беспрецедентно большой и репрезентативной выборкой пациентов, а также применением соответствующих методов статистического анализа.

Диссертация Миловановой А.М. характеризуется строгой последовательностью, ясной логикой изложения, а также четкостью и обоснованностью выводов. Работа выполнена на высоком теоретическом и методологическом уровне.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе специализированных педиатрических отделений, оказывающих медицинскую помощь детям с болезнями почек.

Материалы и научные положения, полученные в результате данной работы, могут быть применены в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Результаты могут быть опубликованы в виде научно-практических рекомендаций, в качестве учебного пособия для подготовки ординаторов и специалистов высшей врачебной квалификации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Миловановой А.М. нет.

Вопросов нет.

Заключение

Диссертационная работа Миловановой А.М. на тему «Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика врожденного и инфантильного нефротического синдрома», выполненная под руководством д.м.н., проф. Цыгина А.Н. и д.б.н. Савостьянова К.В. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностических и терапевтических подходов при врожденном и инфантильном нефротическом синдроме с учетом клинической и молекулярно-генетической характеристики заболевания.

По структуре, актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне, полноте изложенных материалов, а также достоверности полученных результатов диссертационное исследование полностью 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

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Миловановой Анастасии Михайловны обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников отдела наследственных и приобретенных болезней почек ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол №4 от 13 апреля 2022 г.

Заместитель директора по научной работе в педиатрии,
заведующий отделом наследственных и приобретенных болезней почек
им. профессора М.С. Игнатовой ОСП НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор Длин Владимир Викторович

Подпись д.м.н., профессора Длина В.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
К.м.н., доцент Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Телефон +7 (495) 434-14-22, e-mail: rsmu@rsmu.ru