

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Андреевой Эльвиры Фаатовны на тему «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность диссертационной работы Андреевой Эльвиры Фаатовны на тему «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, определяется высокой распространенностью патологии, особенностями развития почечных и внепочечных проявлений в детском возрасте, а также прогрессирующим течением с высоким риском формирования ХБП, требующей ЗПТ (Игнатова М.С. с соавт., 2017; Вялкова А.А. с соавт., 2017; Чугунова О.Л. с соавт., 2018; Слободян Е.И. с соавт., 2024; Emma F. et al., 2022). В последние годы в отечественных и зарубежных центрах активно ведутся молекулярно-генетические исследования при кистозных болезнях почек (КБП) у детей (Белькевич А.Г., Сукало А.В., Козыро И.А., 2021; Зайкова Н.М. с соавт., 2023; Li X., 2015; Bergmann C., 2018; König J.Ch. et al., 2018; Emma F. et al., 2022).

Всемирные молекулярно-генетические исследования идентифицировали мутации генов, ответственных за развитие АДПБП и АРПБП, ГКБП, нефронофтиза, нефункционирующей односторонней МКДП у детей. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности молекулярно-генетических методов оценки мутаций генов, обуславливающих особенности клинического фенотипа различных форм КБП у детей.

Важной и нерешенной проблемой является оценка почечного прогноза у детей и взрослых с ХБП (Байко С.В., 2020; Вялкова А.А., 2021; Савенкова Н.Д., Григорьева О.П., 2021; Румянцев А.Ш. с соавт., 2022).

В современной педиатрии утверждена концепция 4П/4Р – медицины, включающей предиктивность, превентивность, персонализированность и партисипативность.

Приоритетным направлением является персонализированный подход к ведению пациента с наследственной КБП, основанный на анализе индивидуальных генетических особенностей с прогнозированием состояния здоровья в будущем. В литературе отсутствуют публикации о



прогнозировании состояния здоровья детей с наследственными КБП по результатам фенотипических и генетических показателей и уровню почечной функции. Исследования по проблеме наследственных КБП в детском возрасте являются обоснованными и актуальными.

Научная новизна

Андреевой Э.Ф. по результатам исследования получены новые данные о структуре наследственных КБП у детей, в которой преобладают АДПБП и АРПБП; реже встречаются нефункционирующая МКДП, нефронофтиз, ГКБП, кистозы почек при ТС и синдромальные КБП.

Получены новые данные о развитии ренального маловодия и синдрома Поттер, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с ранним началом АДПБП (с выявлением почечных кист в возрасте от 0 до 18 месяцев) и ранним началом (с выявлением почечных кист в возрасте от 18 месяцев до 17 лет 11 месяцев). Установлено преобладание патогенных вариантов гетерозиготных мутаций в гене *PKD1* у детей с ранним началом АДПБП.

Андреевой Э.Ф. получены новые данные, демонстрирующие вариабельность почечного и печеночного фенотипа, о частоте ренального маловодия и развития синдрома Поттер с ОПП и ДН у детей при классической и детской с фиброзом печени АРПБП.

Впервые охарактеризованы частота и развитие ренального маловодия, нефромегалии, почечных кист, АГ, врожденного фиброза печени, расширения ВПЖП, кист печени, СПГ с варикозным расширением вен пищевода и желудка с кровотечением, варианты патогенных мутаций гена *PKHD1*, лечение и ведение детской формы с фиброзом печени, преобладающей в структуре АРПБП у педиатрических пациентов.

Показана вариабельность почечного фенотипа (субкортикальный гломерулокистоз почек, односторонняя МКДП и гломерулокистоз функционирующей контралатеральной) при идентифицированных мутациях гена *HNF1b* и делеции хромосомы 17q12 с захватом гена *HNF1b* у детей с орфанной ГКБП.

Впервые выявлены у детей особенности синдромальной ГКБП при дигенной мутации генов *CLCN5* и *HNF1b* с фенотипом ренального синдрома Fanconi при болезни Dent1, при трисомии хромосомы 9 с гетерогенным внепочечным фенотипом.

Получены новые данные о фенотипах инфантильной, ювенильной, поздней форм изолированного и синдромального орфанного нефронофтиза при del2q с захватом гена *NPHP1* и мутациями генов *CEP290*, *TMEM67*, *INVS* у детей.

Впервые описаны особенности инфантильного нефронофтиза с прогрессированием в терминальную ХБП у детей с синдромами Meckel-Gruber4 (*CEP290*) и Senior-Loken6 (*del12q21* с захватом гена *CEP290*).

Впервые приведены особенности диагностики, течения, возрастной инволюции (уменьшение в объеме) нефункционирующей МКДП и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Получены новые данные о вариабельности почечного фенотипа (субкортикальные и диффузные паренхиматозные кисты увеличенных в объеме почек, ангиомиолипомы, карцинома, артериальная гипертензия) и типичности внепочечных проявлений орфанного туберозного склероза вследствие мутаций генов *TSC2* и *TSC1* у детей.

Показаны особенности почечного и внепочечного фенотипа у детей при орфанных наследственных синдромах Papillo-Renal, CHARGE, Meckel-Gruber4 вследствие мутации генов и при хромосомной патологии Senior-Loken6 при делеции 12q21, синдроме делеции 17q12, делеции 12p, при трисомии хромосомы 9; при болезни Dent1; синдроме Beckwith-Wiedemann вследствие нарушения метилирования *KvLQT (LIT1)*.

Впервые у детей в возрасте старше 2 лет при наследственных кистозных болезнях почек, изолированных и ассоциированных с орфанными синдромами, получены данные о прогрессировании хронической болезни почек от С1 (с сохранной СКФ) до С2-5.

Впервые установлена вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней, 17-летней по методу Kaplan - Meier (1958) у детей с АДПБП, АРПБП, ГКБП, нефронофтизом, кистозом почек при туберозном склерозе, наследственных синдромах; вероятность выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней, 17-летней контралатеральной почки при нефункционирующей мультикистозной дисплазии.

Андреевой Э.Ф. научно обоснованы персонализированное ведение и предиктивность – прогнозирование состояния здоровья в будущем у детей с кистозными болезнями почек с учетом индивидуальных генетических и фенотипических особенностей, вероятности почечной выживаемости.

По материалам выполненных исследований опубликована 71 печатная работа, в том числе 15 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации, из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 2 в ВАК «К1» и 13 в ВАК «К2»; 5 глав в руководствах; 3 учебных пособия для обучающихся; 4 свидетельства о государственной регистрации в Реестре баз данных.

Анализ материала по автореферату показал, что диссертационная работа Андреевой Эльвиры Фаатовны на тему «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной проблеме современной педиатрии, соответствующее требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Андреева Эльвира Фаатовна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

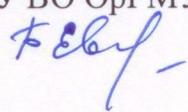
Профессор кафедры поликлинической педиатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(3.1.21 - Педиатрия),
профессор, ЗДН РФ, ЗВ РФ



Вялкова Альбина Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
460000, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург,
ул. Советская/ул. М.Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7.
(3532) 50-06-06 (доб. 601); факс: 50-06-20
Электронная почта: orgma@esoo.ru

Подпись д.м.н., профессора, ЗДН РФ, ЗВ РФ А.А.Вялковой «ЗАВЕРЯЮ»:
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России



Бердникова Евгения Николаевна

«23» сентября 2025г.