

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) Зайковой Натальи Михайловны 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 диссертационного исследования

Актуальной проблемой современной педиатрии и нефрологии являются кистозные болезни почек - поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, гломерулокистозная болезнь почек, нефронофтиз и нефронофтиз-связанные наследственные синдромы, кистозные болезни почек при орфанных наследственных синдромах и болезнях, нефункционирующая односторонняя мультикистозная дисплазия почки [Игнатова М.С. с соавт., 2017; Чугунова О.Л. с соавт., 2018; Макарова Т.П. с соавт., 2018; Вялкова А.А. с соавт., 2021; Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л. с соавт., 2021; Слободян Е.И. с соавт., 2024; Emma F. et al., 2022].

В педиатрии используется классификация наследственных кистозных болезней почек по типу наследования, в клинической практике применима классификация S.M. Bonsib (2010), при описании результатов компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии пользуются классификацией почечных кист М.А. Bosniak (1986, в модификации 2019).

Молекулярно - генетические исследования идентифицировали мутации генов, ответственных за развитие поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования (АДПБП, АРПБП), гломерулокистозной болезни почек (ГКБП), нефронофтиза и нефронофтиз-связанных наследственных синдромов, нефункционирующей односторонней мультикистозной дисплазии почки и кистозных болезнях почек в структуре орфанных наследственных синдромов и болезнях, например, при туберозном склерозе [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.]

Диссертационная работа Андреевой Эльвиры Фаатовны выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Диссертация Эльвиры Фаатовны Андреевой призвана изучить у 300 детей с наследственными кистозными болезнями почек клинический фенотип и генотип, почечную функцию и выживаемость для прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек и обоснования персонализированного подхода к ведению пациентов, прогнозирования состояния здоровья детей с наследственными кистозными болезнями почек в будущем.

Результаты диссертационного исследования Эльвиры Фаатовны Андреевой новые и приоритетные для научной педиатрической нефрологической школы, сформированной в стенах Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые у детей с наследственными кистозными болезнями почек (изолированных и ассоциированных с орфанными наследственными синдромами) в возрасте более 2 лет получены данные о прогрессировании хронической болезни почек от С1 (с сохранной СКФ) до С2–5.

Диссертантом 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

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 443 от 06.10.2025 г.
Приложение на — листах

синдромах; вероятность выживаемости 1–летней, 5–летней, 10–летней, 15–летней, 17–летней контралатеральной почки при нефункционирующей мультикистозной дисплазии.

Клинически значимы в современной педиатрии, особенно с учетом законодательно утвержденной Приказом МЗ РФ №186 от 24.04.2018г. концепции 4П/4Р – медицины, имеют научно обоснованное персонализированное ведение детей с наследственными кистозными болезнями почек и предиктивность – прогнозирование состояния здоровья в будущем у детей с кистозными болезнями почек с учетом индивидуальных генетических и фенотипических особенностей, вероятности почечной выживаемости.

Диссертантом получены новые данные о структуре наследственных кистозных болезней почек у детей, в которой преобладают поликистозная болезнь почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования; реже встречаются гломерулокистозная болезнь почек, нефронофтиз, кистозы почек при туберозном склерозе и орфанных наследственных синдромах, нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки.

Новыми являются результаты, характеризующие частоту развития ренального маловодия, нефромегалии, почечных кист, артериальной гипертензии, врожденного фиброза печени, расширения внутривенных желчных протоков, кист печени, синдрома портальной гипертензии с варикозным расширением вен пищевода и желудка с кровотечением, идентифицированы варианты патогенных мутаций гена *PKHD1*, представлено лечение и ведение детской формы с фиброзом печени, преобладающей в структуре АРПБП у детей.

Автором представлены новые данные по особенностям диагностики, течения и доказательство возрастной инволюции (уменьшение в объеме) диспластичной нефункционирующей мультикистозной почки и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Автором впервые в современной педиатрии предложена систематика мультикистозной дисплазии почек у детей с учетом клинико–морфологических форм, инволюции мультикистозной почки, мутации генов, компенсаторной гипертрофии, патологии и функции контралатеральной.

Впервые в отечественной литературе Андреевой Э.Ф. представлены данные о развитии ренального маловодия и синдрома Поттер, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с очень 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* (88,5%) у детей с очень ранним началом АДПБП.

Автором диссертации впервые получены результаты, демонстрирующие вариабельность почечного и печеночного фенотипа, продемонстрированы данные о частоте ренального маловодия и развития синдрома Поттер с острым повреждением почек и дыхательной недостаточностью при АРПБП у детей.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты диссертационной работы Андреевой Э.Ф. существенно значимы для педиатрической науки и практики. Высока практическая ценность диссертационной работы, она отражает высокий научный уровень, широкое внедрение результатов в учебный процесс (дипломного образования студентов, в программу последипломного образования врачей–педиатров в ординатуре, на профессиональной переподготовке и курсах повышения квалификации по нефрологии кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России) и в клиническую лечебную деятельность педиатрического отделения №1 (нефрологии) и КДЦ клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России, в лечебный процесс ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

На основании результатов исследования автором диссертации созданы 4 базы данных, которые зарегистрированы в государственном Реестре баз данных: «База данных ренального фенотипа редкой поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования

(ORPHA:731) у детей» (RU 2024621893, 02.05.2024), «Печеночный фенотип при орфанной (ORPHA:731) аутосомно–рецессивной поликистозной болезни почек у педиатрических пациентов» (RU 2024622647, 19.06.2024), «Фенотип односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей 6 месяцев – 17 лет» (RU 2024622890, 02.07.2024), «Динамика УЗИ–метрического общего (суммарного) объема почек у детей с орфанной аутосомно–рецессивной поликистозной болезнью почек и аутосомно–доминантной поликистозной болезнью почек с очень ранним началом» (RU 2024623569, 14.08.2024).

По результатам собственного исследования и данным литературы диссертантом Андреевой Э.Ф. показана гетерогенность почечного и внепочечного фенотипа, установлен патогенез с учетом идентифицированных генных и дигенных, хромосомных мутаций у детей с гломерулокистозной болезнью почек, инфантильным, ювенильным, поздним нефронофтизом при ассоциации и без ассоциации с наследственными синдромами.

Существенным вкладом в педиатрическую науку и практику являются представленный автором диссертации Андреевой Э.Ф. персонализированный подход к ведению детей с наследственными кистозными болезнями почек, который обоснован анализом индивидуальных генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантов мутаций в генах и хромосомной патологии, почечного и внепочечного фенотипа, состояния функции почек: при прогрессировании ХБПС1 (с нормальной СКФ) до ХБПС2–5; с выбором консервативной коррекции почечной недостаточности или методом диализа, методом трансплантации почки при стадиях 4-5 хронической болезни почек.

Впервые автором диссертации указано на необходимость междисциплинарного подхода к ведению детей с наследственными кистозными болезнями почек не только педиатром, нефрологом и урологом, а также в зависимости от характера имеющихся у конкретного пациента внепочечных проявлений наследственного синдрома или болезни с кистозом почек – врачами других специальностей: гастроэнтерологом, офтальмологом, отоларингологом, неврологом, кардиологом, эндокринологом, сосудистым хирургом.

Для оптимизации диагностики наследственных кистозных болезней почек и персонализированного ведения детей в соответствии с утвержденной Концепцией предиктивной, превентивной и персонализированной медицины диссертант Андреева Эльвира Фаатовна рекомендует проведение молекулярно–генетического исследования пациентам по виду высокотехнологичной медицинской помощи – «нефрология» в соответствии с Постановлением Правительства РФ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов» № 1940 от 27.12.2024 и контроль почечной функции с учетом высокого риска прогрессирования ХБП до 5 стадии.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации полностью базируются на результатах исследования, основаны на достаточном количестве анализируемого материала при использовании современных и информативных методов исследования, научном анализе клинико–параклинических данных и современных методов статистики, адекватны поставленным задачам, что позволило автору сформулировать и обосновать положения, выносимые на защиту, сделать обоснованные выводы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов исследования, обсуждения; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 69 таблицами. Список литературы состоит из 310 источников литературы, из которых $\frac{3}{4}$ составляют зарубежные.

Автореферат содержит 13 выводов, 6 практических рекомендаций, таблицы с особенностями персонализированного подхода к ведению детей и подростков, прогнозирования состояния здоровья в будущем у пациентов при поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным и аутосомно–рецессивным типами наследования, гломерулокистозной болезни

