

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Слободян Елены Иркиновны на диссертационную работу Андреевой Эльвиры Фаатовны «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### Актуальность диссертационного исследования

Одним из наиболее важных и социально значимых направлений здравоохранения является ведение детей с наследственными кистозными болезнями почек, представляющими высокий риск прогрессирования с развитием терминальной стадии хронической болезни почек. Актуальным направлением в педиатрии и нефрологии остается исследование почечной функции и вероятности выживаемости у детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования, гломерулокистозной болезнью почек, нефронофтизом, нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки, кистозной болезнью почек при туберозном склерозе, направленное на формирование персонализированного подхода к их ведению на основе анализа индивидуальных генетических особенностей и прогнозирования состояния здоровья в будущем.

Наиболее часто из кистозных болезней почек у детей встречается аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) – с частотой 1:400-1:1000 новорожденных, что составляет в мире более 12,5 млн человек. К орфанным наследственным кистозным болезням почек относятся аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (АРПБП), которая встречается с частотой 1:100000 новорожденных, нефронофтиз с частотой 1:1000000 новорожденных, гипопластическая гломерулокистозная болезнь почек с частотой 1–9:1000000 населения. Несмотря на вариабельность



почечного и внепочечного фенотипа, наследственные кистозные болезни почек у детей характеризуются высоким риском прогрессирования с утратой почечных функций и необходимостью заместительной почечной терапии методом диализа и трансплантации в детском возрасте.

На современном этапе развития медицинской науки, молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать мутации генов при наследственных кистозных болезнях почек, описаны их фенотипы. Однако гетерогенность ренального и экстраренального фенотипа больных детей, вариабельность генотип-фенотип корреляций актуализирует необходимость дальнейшего изучения корреляций фенотипа и генотипа у пациентов с кистозами почек, что особенно касается кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у детей и подростков.

Медицинской общественностью широко обсуждаются факторы, способствующие прогрессированию хронической болезни почек при кистозной болезни у детей, однако отсутствует сравнительное описание почечной функции, стратификация тяжести хронической болезни почек, нерешенной также является проблема почечного прогноза и выживаемости.

Прогрессирующее повреждение ренальной паренхимы у детей с наследственными кистозными болезнями почек определяет актуальность междисциплинарного и персонализированного подхода, основанного на анализе индивидуальных генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантах мутаций в генах и хромосомной патологии, почечного и внепочечного фенотипа, состояния функции почек в выборе эффективных подходов к терапии, в частности, консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа или трансплантации почки.

Диссертационная работа Андреевой Э.Ф. выполнена с учетом основных особенностей кистозных болезней почек у детей: распространенностью, особенностями развития ренальных и

экстраренальных проявлений, течения, с использованием комплекса современных молекулярно-генетических методов исследований, обоснованием пересмотра методологических подходов к их ведению. В этой связи результаты представленной исследовательской работы Андреевой Э.Ф. востребованы и вносят весомый вклад в решение важной проблемы педиатрической нефрологии – ведение пациентов с наследственными кистозными болезнями почек в детском возрасте с позиций персонализированной и предиктивной медицины.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Диссертантом Андреевой Э.Ф. впервые проведено исследование структуры наследственных кистозных болезней почек и выявлена вариабельность клинического фенотипа наследственных кистозных болезней почек у 300 детей. Оценены результаты молекулярно-генетического исследования у 87 пациентов с кистозами почек, из них в 47,1% случаев при неотягощенном семейном анамнезе, проведены генотип-фенотип корреляции.

Вновь полученные данные о структуре наследственных кистозных болезней почек позволили определить у детей преобладание поликистозной болезни почек, диагностированной в 77,7% случаев в сравнении с 22,3% других изолированных и синдромальных кистозов почек.

Впервые описаны особенности клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с очень ранним (с преобладанием патогенных вариантов гетерозиготных мутаций в гене PKD1) и ранним началом АДПБП. Показано, что развитие острого повреждения почек в неонатальном периоде у детей, перенесших маловодие, встретилось при АДПБП чаще, чем при его отсутствии.

Впервые получены сведения о различиях в частоте развития ренального маловодия, синдрома Поттер при классической и детской с

фиброзом печени АРПБП; описаны варианты патогенных мутаций гена PKHD1, лечение и ведение детской формы с фиброзом печени.

Автором впервые рассчитана вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу Kaplan-Meier (1958) и впервые продемонстрирована достоверность различий вероятности почечной выживаемости в возрасте до 17 лет у детей с АДПБП и с АРПБП.

Впервые установлена гетерогенность почечного и внепочечного фенотипа гломерулокистозной болезни почек, диагностирована нефункционирующая мультикистозная дисплазия почки, асимметрия объема почек, субкортикальные и диффузные паренхиматозные кисты почек, гипостенурия и полиурия, гипоплазия/агенезия дорсальных отделов поджелудочной железы, гипергликемия, гипоинсулинемия, гипомагниемия, гиперурикемия, внепочечное расположение кист у детей вследствие мутаций гена HNF1b. Исследователем Андреевой Э.Ф. впервые описана синдромальная гломерулокистозная болезнь при болезни Dent1 и при хромосомной патологии – трисомии хромосомы 9. Впервые рассчитано, что вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу Kaplan-Meier у пациентов с гломерулокистозной болезнью почек составила 91,7%.

Впервые получены новые данные об особенностях клинического фенотипа и первых неспецифических симптомах повреждения почечной функции при орфанном нефронофтисе. Установлена вариабельность внепочечного генотипа у детей с инфантильным, из них с нефронофтис – связанными синдромами Meckel-Gruber и Senior-Loken, ювенильным и поздним нефронофтисом при идентифицированных мутациях в генах CEP290, TMEM67, INVS и делеции длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена NRHP1. Впервые рассчитано, что вероятность почечной выживаемости 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней по методу Kaplan-Meier (1958) у пациентов с нефронофтисом составила 92%, 92%, 92%, 77%, 77%.

Автором впервые описаны особенности кистоза почек при туберозном склерозе: гетерогенность локализации почечных кист – субкортикальные с *de novo* мутацией гена TSC1(exon21: c.2632\_2633 insT:p.E878fs) и диффузные по всей паренхиме почек с мутациями гена TSC2.

Впервые изложены клиничко-параклинические особенности при мультикистозной дисплазии почки у детей с акцентом на состояние структуры и функции контрлатерального органа. Впервые указано, что выживаемость контрлатеральной почки 1–летняя, 5–летняя, 10–летняя у пациентов с односторонней мультикистозной дисплазией по методу Kaplan – Meier составляет 100%.

Впервые охарактеризован фенотип двусторонних кистозов почек в сочетании с множественными пороками развития у детей при орфанных наследственных синдромах Meckel-Gruber вследствие мутации гена CEP290, Senior-Loken вследствие делеции длинного плеча хромосомы 12 с захватом гена CEP290; при делеции длинного плеча хромосомы 2, синдроме микроделеции 17q12. Описаны уникальные случаи кистоза почек при орфанных синдромах Beckwith-Wiedemann, Papillo-Renal.

Впервые при наследственных кистозных болезнях почек стратифицирована тяжесть хронической болезни почек у детей старше 2 лет.

Представляется особо значимым, что впервые автором обосновано значение совокупности индивидуальных генетических особенностей, ренального и экстраренального фенотипа, состояния функции почек, вероятности почечной выживаемости в реализации персонализированного подхода к ведению пациентов с наследственными кистозными болезнями почек и прогнозировании их состояния здоровья в будущем.

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

Диссертационное исследование Андреевой Э.Ф., являющееся регистрационно-наблюдательным ретроспективным и проспективным

клиническим исследованием, выполнено на высоком методическом уровне. Исследования проведены корректно на достаточном клиническом материале (300 детей с наследственными кистозными болезнями почек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев). Материалы научно-исследовательской работы одобрены и имеют положительное решение локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ России (протокол № 10/8 от 19.10.2020).

Цель исследования и задачи полностью отражают направленность работы по обоснованию и разработке методологии прогнозирования прогрессирования хронической болезни почек и состояния здоровья в будущем у детей с наследственными кистозными болезнями почек, обоснования персонализированного подхода и предиктивности на основании изучения и обобщения данных об их клиническом фенотипе и генотипе, почечной функции и выживаемости.

В диссертационной работе поставлены 8 задач, определяющих последовательность выполнения научных исследований. Достоверность основных положений диссертационной работы обоснована подбором информативных современных диагностических методик, адекватных задачам исследования. Используются анамнестический, клинический, генеалогический, цитогенетический, молекулярно-генетический, инструментальный, функциональный, оценки вероятности почечной выживаемости методы исследований; проведена тщательная современная статистическая обработка полученных результатов с использованием компьютерных методов и программ. Высокоинформативные лабораторные молекулярно-генетические и цитогенетические методы исследований проведены в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК тестов.

В работе тщательно представлены объяснения полученным результатам, отражены основные итоги исследования и сформулированы основные положения, которые вытекают из цели и задач работы.

Поставленные автором задачи решены, цель достигнута. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают содержание работы.

Материалы диссертационного исследования представлены научному сообществу на достаточно высоком уровне; опубликованные материалы четко передают суть и содержание работы, степень обоснованности и достоверность которой сомнений не вызывает.

Основные научные положения, выводы, рекомендации диссертационной работы обоснованы, полностью соответствуют требованиям и специальности 3.1.21. «Педиатрия», конкретно пунктам 1, 3, 5, 6 направлений исследования.

### **Значение для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования**

На основе выполненных исследований автором значительно расширено представление о современной структуре, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипов, фенотип-генотип корреляциях, состоянии функции почек и вероятности выживаемости у детей с наследственными кистозными болезнями почек. Описаны кистозы при орфанных наследственных синдромах Meckel–Gruber, Senior–Loken, Beckwith-Wiedemann, Papillo-Renal.

Доказана и научно подтверждена необходимость проведения молекулярно-генетического исследования детям с наследственными кистозными заболеваниями почек.

Автором разработана и предложена в педиатрическую нефрологическую практику систематика нефункционирующей мультикистозной дисплазии почек с учетом возрастной инволюции и состояния контралатеральной почки у детей.

На основании гетерогенности клинических ренальных и экстраренальных проявлений патологии, глубокого анализа индивидуальных

генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантах мутаций в генах и хромосомной патологии, состояния функции почек, автором предложены рекомендации по применению персонализированного и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с наследственными кистозными болезнями почек, основанного на выборе консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии.

Разработана и внедрена в практическую деятельность методика прогнозирования особенностей состояния здоровья в будущем у детей с наследственными кистозными болезнями почек, требующая проведения оценки клинического почечного и внепочечного фенотипов и генотипа, функции почек, исследования вероятности почечной выживаемости. На основании выполненных исследований автором разработаны практические рекомендации по целенаправленному применению методики расчета вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan-Meier у детей с наследственными кистозами почек.

Автором стратифицирована тяжесть хронической болезни почек при различных наследственных кистозных заболеваниях почек и указана необходимость контроля почечной функции с учетом высокого риска ее прогрессирования.

Представленные Андреевой Э.Ф. данные о структуре наследственных кистозов почек у детей, описание особенностей их клинического почечного и внепочечного фенотипов, концепция персонализированного и предиктивного подхода, основанная на анализе индивидуальных генетических особенностей, идентифицированных патогенных вариантах мутаций в генах и хромосомной патологии, фенотипа и состояния функции почек, внедрены в диагностический и лечебный процесс ряда детских лечебных учреждений Российской Федерации.

Результаты проведенного исследования используются в обучении студентов, внедрены в программу последипломного образования кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России.

На основании результатов исследования созданы 4, зарегистрированных в государственном Реестре, базы данных.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования.** Результаты диссертационного исследования, имеющего высокую научно-практическую значимость, для повышения осведомленности педиатров и врачей других специальностей о наследственных и орфанных кистозных болезнях почек у детей, многообразии их генотипа и фенотипа, выживаемости, реализации принципов персонализации и предиктивности в их ведении, могут быть опубликованы в виде монографии.

### **Оценка структуры и содержание диссертации**

Диссертационная работа является рукописью, представленной на 310 страницах, состоит из введения (стр. 5-16), 7 глав, включающих обзор литературы, описание материала и методов исследования, полученных результатов исследований, обсуждение, выводы, рекомендации, список сокращений и условных обозначений, указатель использованной литературы. Построение и оформление работы является традиционным. Работа иллюстрирована информативными рисунками (28), представлено 69 таблиц.

Обзор литературы, изложенный в 1 главе (стр. 17-74), характеризует высокую компетентность автора и содержит анализ литературных данных о фенотипе и генотипе, терминологии, классификации, критериях диагностики, почечной функции, особенностях прогрессирования хронической болезни почек, лечении детей с наследственными кистозными болезнями почек, включая кистозы почек при орфанных наследственных синдромах, хромосомных болезнях и туберозном склерозе. Описана полиорганность поражения с разнообразием, помимо ренальных, внепочечных проявлений

при различных цилиопатиях. Обзор литературы содержит систематический анализ основных направлений лечения, включая нефропротективную терапию, в соответствии со стадией хронической болезни почек, коррекцию осложнений – артериальной гипертензии, пиелонефрита и нарушенных гомеостатических функций почек при прогрессировании почечной недостаточности и экстраренальных проявлений. Отражены мировые тенденции по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики, переносимости при различных способах патогенетического лечения поликистозной болезни почек у детей и подростков. Убедительно отражена целесообразность выполнения современных молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих увеличить диагностические возможности в верификации нозологии наследственной кистозной болезни с учетом генетических особенностей пациента. В главе «Обзор литературы», состоящей из 5 частей, приведены достаточно полные и систематизированные сведения отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, послужившие базой для дальнейшего изучения клинического фенотипа и генотипа, почечной функции и выживаемости у детей с наследственными кистозными болезнями почек, но уже на современном этапе развития медицины. Следует отметить, что в литературном обзоре автором учтены, описаны и обоснованно экстраполированы в область ведения пациентов с наследственными кистозными болезнями почек такие приоритетные направления современной педиатрии, как предиктивность, превентивность и персонализированность, что соответствует стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации. Объем приведенных научных данных значителен, на основании их критического анализа автор обозначила уже известные и еще малоизученные аспекты рассматриваемой проблемы, что убедительно свидетельствовало о необходимости проведения собственных исследований.

Глава 2 (стр. 75-91) представляет общую методологию диссертационной работы: клиническую характеристику 300 детей и

подростков с наследственными кистозами почек, методы исследования, методы оценки вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan-Meier, способы реализации персонализированности и предиктивности медицины и методы статистической обработки полученных результатов. Тщательно описана структура кистозов почек у обследованных пациентов с указанием нозологических форм и соотношения поликистозной болезни почек и других кистозов. Методы исследования современны, адекватны цели и задачам диссертационной работы, их объем достаточен, чтобы считать полученные результаты достоверными: 93 детям с кистозами почек проводился молекулярно-генетический анализ, по результатам цитогенетических методов (FISH и сравнительной геномной гибридизации/CGH) проводили анализ кариотипа и подтверждали диагнозы, обусловленные хромосомной патологией. Исследование почечной выживаемости у пациентов с кистозами почек предусматривало использование построения таблиц дожития и моментного метода E.L. Kaplan-P. Meier с прогнозированием вероятности почечной выживаемости – 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней, 17-летней. По совокупности полученных данных определялись способы реализации персонализированной и предиктивной тактики ведения пациентов. Диссертантом использованы современные методики статистической обработки исходной информации.

В главах 3 (стр 92-197) и 4 (стр 198-212) представлен подробный анализ клинического (почечного и внепочечного) фенотипа и генотипа наследственных кистозных болезней почек у детей и подростков: поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования, орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, орфанной гломерулокистозной болезни почек, односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей, орфанном туберозном склерозе (3 глава), а также у детей при кистозных болезнях почек в структуре орфанных наследственных синдромов (4 глава). Многочисленно представлены и детально описаны уникальные

клинические примеры пациентов с вышеперечисленной патологией. В обеих главах соблюдена последовательность изложения материала с завершающим обобщением.

Автором убедительно продемонстрирована необходимость использования генеалогического метода при выявлении кистоза почек у пациента детского возраста, описаны особенности клинической картины по возрасту к моменту выявления почечных кист, в том числе при раннем, очень раннем дебюте заболевания и атипичном варианте у педиатрических пациентов; дана характеристика вариантов мутаций в генах PKD1 и PKD2 при АДПБП; подчеркнута необходимость обследования родственников пробанда не менее чем в 3 поколениях семьи; показан экспоненциальный характер распределения кривых тренда общего объема почек по результатам УЗИ.

На клинических примерах продемонстрирована внутрисемейная гетерогенность клинических проявлений АРПБП; установлены особенности фенотипа 2 форм АРПБП, определена частота характерных клинических проявлений, выявленных изменений по лабораторным и инструментальным методам исследования в зависимости от наличия острого повреждения почек персистирующего в неонатальном и грудном периодах в структуре синдрома Поттер, установлена положительная корреляция между частотой пренатального маловодия и острым повреждением почек после рождения; диагностированы клинические проявления почечного и внепочечного фенотипа; указаны первые выявляемые изменения по УЗИ и отсутствие значимого роста почечных кист за период наблюдения при непрерывном и интенсивном увеличении общего объема почек. Дана характеристика обнаруженных вариантов мутаций в гене PKHD1.

Описаны особенности диагностики гломерулокистозной болезни почек в возрастном аспекте; анамнез и клинический фенотип, функция почек и внепочечный фенотип каждого пациента, включенного в исследование; установлена гетерогенность почечного фенотипа орфанной

гломерулокистозной болезни почек. По результатам молекулярно-генетического исследования описана генная и хромосомная патология.

Автором представлена систематика нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки у детей, установлены особенности диагностики, течения, инволюции мультикистозной почки и компенсаторной гипертрофии контралатеральной почки. Выделены простая и осложненная, синдромальная мультикистозная дисплазия почки. Проведено сравнение клинических особенностей среди групп пациентов, имеющих и не имеющих в анамнезе нефрэктомии мультикистозной почки. Выявлены и подтверждены синдромальные формы заболевания; представлены клинические наблюдения. Идентифицированы мутации генов при мультикистозной дисплазии почки.

Диссертантом описаны особенности клинического фенотипа инфантильного, ювенильного и позднего нефронофтиза в различные периоды детского возраста. Продемонстрированы установленный нозологический диагноз, состояние почечной функции и характеристика внепочечного фенотипа у детей с нефронофтизом (13), включая пациентов с нефронофтиз-связанными синдромами (3). Проведены корреляции между фенотипом и генотипом, даны варианты генных и хромосомных мутаций у 8 детей с нефронофтизом и нефронофтиз-связанными синдромами.

Тщательно охарактеризован почечный и внепочечный фенотип и результаты молекулярно-генетического исследования при туберозном склерозе у 6 пациентов. Особенностью кистоза почек при туберозном склерозе в исследовании является гетерогенность локализации почечных кист и отсутствие кист в других паренхиматозных органах.

Установлена гетерогенность почечного (вариабельность расположения и размера почечных кист, объема почек, состояния почечной функции) и внепочечного фенотипов у 12 пробандов с кистозными болезнями почек в структуре орфанных наследственных синдромов: у 3 вследствие патогенных мутаций в генах *CEP290*, *CHD7*, *PAX2* и у 7 при хромосомной патологии.

Описаны клинические случаи, представляющие большой научный и практический интерес, при подтвержденной хромосомной мутации – делеции короткого плеча хромосомы 12, при синдромах Beckwith-Wiedemann, Papillo-renal, Senior-Loken, Meckel-Gruber, CHARGE, болезни Dent1.

Углубленное изучение почечной функции и выживаемости по методу Kaplan-Meier (1958) у детей с наследственными кистозными болезнями почек представлены в 5 главе (стр. 213-233). Автором выявлены особенности прогрессирования хронической болезни почек у детей с наследственными кистозами почек и проведена ее стратификация для детей старше 2 лет в зависимости от идентифицированного генотипа. Дана оценка вероятности почечной выживаемости по методу Kaplan-Meier и построены кривые почечной выживаемости. Проведено сравнение 1-летней, 5-летней, 10-летней, 15-летней и 17-летней вероятности почечной выживаемости у детей с АДПБП и АРПБП. Отмечен неблагоприятный прогноз почечной выживаемости у детей с АРПБП, с нефронофтизом в возрасте от 15 лет. Установлено, что у детей с наследственными кистозами почек при ассоциации с наследственными синдромами вероятность почечной выживаемости 15-летней и 17-летней ниже, чем при кистозах почек без ассоциации с наследственными синдромами. Указано, что дети с односторонней мультикистозной дисплазией почки со снижением скорости клубочковой фильтрации имели патологию контралатеральной почки, автором продемонстрирована вероятность ее выживаемости. Проведена стратификация хронической болезни почек у детей в возрасте более 2 лет; описаны методы заместительной почечной терапии в связи с прогрессированием в 5 стадию хронической болезни почек, констатированы летальные исходы и их причины.

В следующей 6 главе (стр. 234-247) диссертационного исследования автор научно обосновывает и реализует персонализированный подход в выборе лечебных воздействий с учетом вариабельности генетических особенностей, идентификации патогенных вариантов мутации генов или

хромосомной патологии; клинического почечного и внепочечного фенотипов; состояния функции почек; выбора консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек или заместительной почечной терапии методом диализа, трансплантации почки при хронической болезни почек 4 и 5 стадий.

По результатам молекулярно-генетического исследования и фенотипа кистоза почек, динамического контроля увеличения общего объема почек диссертантом спрогнозированы особенности состояния здоровья детей в будущем и реализован принцип предиктивности медицины. В текущей главе автор обосновала мультидисциплинарный подход к ведению детей с наследственными кистозами почек при наличии внепочечных проявлений заболевания.

Все главы диссертационной рукописи завершены обсуждением результатов исследования (глава 7 (стр. 248-259)), которое представлено структурированно в соответствии с последовательностью решаемых автором задач. Заключение выполнено в соответствии с общими требованиями и представлено полноценным анализом полученных результатов, что позволило автору суммировать, сравнить и обобщить результаты, обосновать научную новизну и практическую значимость диссертационного исследования.

Сформулированные выводы, в количестве 13, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, логично вытекают из содержания работы, убедительны. Практические рекомендации конкретны, основываются на полученных результатах исследования, ориентированы к применению в клинической практике. Представленный диссертационный материал в полной мере отражает решение всех поставленных задач, обоснованность выводов и достижение цели работы. Это позволяет считать диссертационную работу завершенной.

В целом диссертационная работа Андреевой Э.Ф. полностью соответствует основным направлениям развития современного

здравоохранения – переходу к персонифицированной медицине, использованию современных методов ранней диагностики, профилактике патологических состояний и снижению потерь от социально значимых заболеваний.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, его содержание полностью соответствует и отражает основные положения диссертации. Материалы исследования отражены в 71-й научной публикации, в том числе в 15 статьях в журналах, рецензируемых ВАК РФ для публикации результатов диссертаций, из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 5 глав в руководствах; 3 учебных пособия для обучающихся; 4 свидетельства о государственной регистрации в Реестре баз данных. Основные положения диссертационной работы, выносимые на защиту, за последние 5 лет обсуждены на ряде научных форумов российского и международного уровней.

Принципиальные замечания по диссертационной работе Андреевой Э.Ф. отсутствуют, в тексте имеются немногочисленные пунктуационные ошибки и опечатки. В дискуссионном плане к диссертанту имеется ряд вопросов:

1. При необходимости выбора, для каких из изучаемых Вами нозологий рекомендованное молекулярно-генетическое тестирование является обязательным, а для каких желательным?

2. Каковы ключевые отличия в реализации персонализированности и предиктивности в ведении детей – носителей «тяжелых» мутаций в реалиях отсутствия таргетной терапии?

3. Как Вы считаете, нуждается ли изучаемая Вами категория пациентов в использовании более ранних, чем креатинин и более быстрых, чем долгосрочный показатель «общий объем почек», индикаторов на доклинических стадиях заболевания?

4. На мой взгляд, врач-генетик является фундаментальным связующим звеном в осуществлении междисциплинарного подхода при ведении детей с

наследственными кистозами почек. Почему в практических рекомендациях врач-генетик отсутствует в предложенном Вами списке специалистов?

Приведенные оппонентом замечания и уточняющие вопросы не являются принципиальными и не противоречат общей позитивной оценке диссертационной работы Андреевой Э.Ф.

### **Заключение**

Диссертация Андреевой Эльвиры Фаатовны «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», выполненная при научном консультировании Заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Савенковой Надежды Дмитриевны и представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и методологические подходы, совокупность которых можно квалифицировать, как новое научное достижение в области педиатрии, вносящие существенный вклад в решение актуальной проблемы здравоохранения – диагностику и стратификацию риска прогрессирования наследственных кистозных болезней в детском возрасте, в том числе при ассоциации с орфанными наследственными синдромами, на основе генетических, биомаркерных и клинико-визуализационных данных для персонализации подходов к ведению, максимального замедления прогрессирования хронической болезни почек и минимизации риска почечной гибели у конкретного пациента.

Диссертационная работа Андреевой Э.Ф. по актуальности темы, задачам, новизне, обоснованности научных выводов, высокому методическому уровню, объему полученных результатов и их значимости соответствует требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой

