ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Румянцева Александра Шаликовича на диссертацию Андреевой Эльвиры Фаатовны «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов», выполненную под руководством заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Савенковой Надежды Дмитриевны, представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы

Наследственные кистозные болезни почек представляют серьезную медико-социальную проблему в нефрологии. Данные о заболеваемости и распространенности подобной патологии варьируют в широких пределах от 0,44 до 1,41 на 10000 новорожденных. Такой диапазон свидетельствует о трудностях диагностики, обусловленных стертостью клинической картины и необходимостью применения ряда дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, что создает дополнительную нагрузку на органы здравоохранения как в организационном, так и финансовом отношении. Вместе с тем, молекулярно-генетические исследования являются необходимым диагностическим инструментом в рамках современных предиктивных подходов к развитию и программированию здоровья ребенка. Не менее серьезная проблема – отсутствие консенсуса с четкими диагностическими критериями, которые может использовать врач в реальной клинической практике. Кроме того, имеются определенные трудности, связанные с точностью перевода англоязычных терминов на русский язык. Отсюда вытекает еще одна трудность – в оценке «почечного» прогноза у данной когорты пациентов. Недостаточная сопряженность деятельности

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 435 от 12.09.2025 г.

«детских» и «взрослых» нефрологов проявляется, в том числе тем, что практически нет исследований, посвященных форкастингу состояния здоровья детей с наследственными кистозными болезнями почек, когда они достигают возраста 18 лет и старше по результатам исследования фенотипических и генетических особенностей, характера дисфункции почек и выживаемости.

Научная новизна исследования

Автором получены новые данные о структуре наследственных кистозных болезней почек у детей, в структуре которой преобладает поликистозная болезнь почек. Представлены данные о развитии ренального маловодия и синдрома Поттер, особенностях клинического почечного и внепочечного фенотипа у детей с очень ранним началом поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования (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, кодирующий белок полицистин-1 у детей с очень ранним началом поликистозной болезни почек с аутосомно–доминантным типом наследования.

Продемонстрирована вариабельность почечного и печеночного фенотипа, частоты ренального маловодия и развития синдрома Поттер с ОПП и ДН у детей при классической и детской с фиброзом печени поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования.

Впервые охарактеризованы частота и развитие ренального маловодия, нефромегалии, почечных кист, артериальной гипертензии, врожденного фиброза печени, расширения внутрипеченочных желчных протоков, кист печени, синдрома портальной гипертензии 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 поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования 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 гломерулокистозной болезнью почек.

Впервые выявлены у детей особенности синдромальной гломерулокистозной болезни почек 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 мультикистозной дисплазии почки и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной 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 кодирующего туберин (TSC2), и гамартин (TSC1) у детей.

Показаны особенности почечного и внепочечного фенотипа у детей при орфанных наследственных синдромах Papillo- Renal, CHARGE, Meckel-Gruber 4 вследствие мутации генов и при хромосомной патологии Senior- Loken 6 при делеции 12q21, синдроме делеции 17ql2, делеции 12p, при трисомии хромосомы 9; при болезни Dentl; синдроме Beckwith - Wiedemann вследствие нарушения метилирования KvLQT (LIT1).

Впервые у детей в возрасте более 2 лет получены новые данные о прогрессировании хронической болезни почек от начальных этапов вплоть до терминальнолй почечной недостаточности, при наследственных кистозных болезнях почек, как изолированных, так и ассоциированных с орфанными синдромами.

Впервые установлена вероятность развития терминальной почечной недостаточности с разной длительностью катамнеза у детей с поликистозной болезнью почек с аутосомно–доминантным типом наследования, поликистозной болезнью почек с аутосомно – рецессивным типом наследования, гломерулокистозной болезнью почек, нефронофтизом, кистозом почек при туберозном склерозе, наследственных синдромах; контралатеральной почки при нефункционирующей мультикистозной дисплазии.

Научно обоснована тактика индивидуализации ведения пациентов с учетом прогнозирования состояния здоровья в будущем у детей с кистозными болезнями почек, основанная на индивидуальных генетических и фенотипических особенностях.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертации

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении структуры, особенностей фенотипа и генотипа, дисфункции почек и вероятности выживаемости у детей с наследственными и орфанными кистозами почек.

Научно обосновано проведение педиатрическим пациентам с наследственными кистозными болезнями почек молекулярно-генетического исследования 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» от 27.12.2024 № 1940.

Разработана и предложена в педиатрическую нефрологическую практику систематика мультикистозной дисплазии почки у детей с учетом клинико– морфологических фенотипов, возрастной инволюции, мутаций генов и компенсаторной гипертрофии, патологии, функции контралатеральной почки у детей.

Обоснован междисциплинарный подход к ведению детей с наследственными кистозами почек педиатром, нефрологом, урологом, гастроэнтерологом, отоларингологом/сурдологом, офтальмологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом.

Обоснованность и достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций диссертации Андреевой Эльвиры Фаатовны подтверждается научной методологией, адекватной поставленным цели и задачам, программой и дизайном исследования, репрезентативным количеством пациентов, использованием современных молекулярно-генетических методах исследования, статистического анализа данных.

Достаточная мощность проведенных исследований, высокий методологический уровень, детальный анализ полученных результатов позволили автору обосновать основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, которые четко сформулированы, логично вытекают из результатов исследования. Результаты исследования

внедрены в учебный процесс дипломного образования студентов, в программу последипломного образования врачей-педиатров в клинической ординатуре, на профессиональной переподготовке и курсах повышения квалификации по нефрологии кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс педиатрического отделения №1 (нефрологии) и консультативно-диагностического центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; в лечебный процесс ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

На основании результатов исследования 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 (O :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).

Оценка содержания диссертации

Диссертация Андреевой Эльвиры Фаатовны построена традиционно, изложена на 310 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 310 источников, из них 80

отечественных и 230 зарубежных. Диссертация подробно и уместно иллюстрирована таблицами и рисунками.

Введение отражает актуальность исследования, цель задачи, научную новизну практическую значимость, личный вклад автора. В 1-ой главе представлен обзор литературы, который освещает имеющиеся данные по изучаемой проблеме наследственных кистозных болезней почек.

Во 2-ой главе детально представлен анализ материалов и методов исследования. Автором обследованы 300 детей и подростков с наследственными кистозными заболеваниями почек в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев, из них 245 пробандов. Среди них 52% мальчиков и 48% девочек. 12,7% пациентов на момент исследования были в возрасте от 1 месяца до 1 года 11 месяца и 87,3% – в возрасте более 2 лет.

К критериям исключения пациентов из исследования отнесены: наличие у пациента без признаков ХБП паренхиматозной кисты и / или внепаренхиматозное ее расположение; кистозные изменения почек сосудистой (мальформации), инфекционной (эхинококковые и др.), воспалительной этиологии; соответствие почечных кист классам III, IV по классификации M.A. Bosniak; отказ родителей от участия в клиническом исследовании.

Сбор семейного анамнеза проведен не менее, чем в 3 поколениях семьи пробанда. Тип наследования кистоза почек в семьях определен по общепризнанным критериям генеалогического и по результатам молекулярно-генетического методов исследования. Все пациенты тщательно обследованы с использованием современной лабораторной и инструментальной техники. Молекулярно- генетический анализ проведен у 93 детей с кистозами почек в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности, проведение ДНК тестов и соответствующее медицинское оборудование, зарегистрированное в РФ.

По результату молекулярно-генетического метода у 93 пациентов с кистозами почек, диагноз подтвержден в 93,5% случаев. По результатам

цитогенетических методов (FISH и сравнительной геномной гибридизации/CGH) проведен анализ кариотипа и подтвержденыи диагнозы, обусловленные хромосомной патологией. Патогенность обнаруженных вариантов в генах, ее отношение к фенотипу пациента и исходным направительным диагнозам проверена по популяционным базам данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED, ClinVar), описаниям в биомедицинской литературе и подтверждена в заключении, выполнявшей исследование лаборатории.

В соответствии с возрастом первого выявления кист, индивидуальными особенностями течения кистоза почек (наличие АГ, альбуминурии/протеинурии, характера кровотока в паренхиме почек, ультразвуковому определению объема почек) в динамике, с учетом проводимого ранее лечения, в зависимости от типа наследования кистоза почек и результата молекулярно- генетического исследования определяли индивидуальные риски развития осложнений кистоза почек, проводили прогнозирование вероятности почечной выживаемости 1 – летней, 5 – летней, 10 – летней, 15 – летней, 17 – летней по методу Kaplan – Meier (1958), опеределяли способ лечения проявлений основного заболевания и его

При статистическом анализе данных использованы современные пакеты прикладных статистических программ с адекватным применением различных методов анализа.

В 3-ей главе представлены результаты исследования клинического фенотипа и генотипа поликистозной болезни почек с аутосомно-доминантным типом наследования, орфанной поликистозной болезни почек с аутосомно–рецессивным типом наследования, орфанной гломерулокистозной болезни почек, орфанного неефронофтиза, односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки и орфанного туберозного склероза у детей.

В 4 главе рассмотрены особенности клинического фенотипа и генотипа кистозных болезней почек в структуре орфанных наследственных синдромов при патогенных мутациях в генах и хромосомной патологии у детей и

подростков. В главе 5 приведена вероятность почечной выживаемости, которая снизилась за период 17 лет при аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек практически на 20% и нефронофтизе снизилась сопоставимо – на 20%, тогда как при гломерулокистозной болезни почек практически не изменилась.

В главе 6 рассмотрены вопросы предиктивности и персонализированный подход к ведению пациентов с наследственными кистозными болезнями почек в детском возрасте. Представлена подробная логистическая схема действий для практического врача с учетом результатов молекулярно-генетического исследования.

В обсуждении подробно проанализированы полученные автором собственные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы.

Подтверждение опубликования основных результатов исследования в печати

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (К1, К2) при Министерстве науки и высшего образования РФ; индексируемых в базе рецензируемой научной литературы Scopus, в 8-ми руководствах и учебных пособиях. Общее число публикаций – 71 – впечатляет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, в полной мере представляет результаты исследования и логично отражает основные научные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных работ. Автореферат хорошо иллюстрирован таблицей и рисунками. Принципиальных замечаний по диссертационной работе не возникло.

В процессе оппонирования к диссертанту возник вопрос, который носит исключительно дискуссионный характер.

Вопрос №1: Уважаемая Эльвира Фаатовна, с учетом полученных Вами результатов, что бы Вы изменили в существующей практике взаимодействия «детских» и «взрослых» нефрологов?

Вопрос №2: Уважаемая Эльвира Фаатовна, расширяющиеся возможности молекулярно-генетического анализа существенно расширяют наши диагностические и проспективные знания. В связи с увеличением частоты наследственных болезней почек, существенными сложностями в трактовке получаемых данных, клинических особенностях течения этих заболеваний и их ведения считаете ли Вы необходимым введения такой специальности, как педиатрическая нефрология?

Заключение

Фундаментальное диссертационное исследование Эльвиры Фаатовны Андреевой, выполненное под руководством заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Надежды Дмитриевны Савенковой по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой. Работа имеет существенное научное и практическое значение для специальностей Педиатрия и Нефрология, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение важной научной проблемы по оптимизации диагностики и персонализированному ведению детей с наследственными кистозными болезнями почек.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Андреевой Э.Ф. «Наследственные кистозные болезни почек в детском возрасте: клинический фенотип и генотип, почечная функция и выживаемость, персонализированность и предиктивность в ведении пациентов» полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры факультетской терапии
федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
ФГБОУ ВО «СПбГУ»
тел.: 8 (812) 328-20-00, e-mail: office@inform.pu.ru

Румянцев Александр Шаликович

Личную подпись Румянцева Александра Шаликовича
ЗАВЕРЯЮ
Заместитель начальника Управления кадров
Краснова Е.П.
01.09.2025