

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Прокопенко Елены Ивановны (14.01.29 – Нефрология)

о диссертации Бернс Ангелины Сергеевны на тему: «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
по специальности 3.1.32. Нефрология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационной работы Бернс Ангелины Сергеевны определяется несколькими ключевыми факторами. Во-первых, не вызывает сомнений медико-социальная значимость изучаемой проблемы.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) занимает важное место в структуре причин хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности, приводящей к инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Нефротический синдром (НС), как наиболее тяжелое проявление ХГН, не только определяет прогноз заболевания, но и ассоциирован с целым рядом жизнеугрожающих осложнений. Среди них особое место занимают тромботические события, которые значительно утяжеляют течение болезни, ухудшают качество жизни пациентов и повышают риск летального исхода. Во-вторых, сохраняются нерешенные вопросы патогенеза тромбозов при НС. Несмотря на известную связь НС с гиперкоагуляцией, многие аспекты патогенеза нарушений именно плазменного (коагуляционного) звена гемостаза остаются дискуссионными. Потеря с мочой антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов S и C) и изменение синтеза прокоагулянтных факторов в печени создают сложные и разнонаправленные сдвиги в свертывающей системе. Традиционные локальные тесты оценки гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое

время, Д-димер и прочее) зачастую не отражают всей полноты картины, особенно в условиях гипоальбуминемии и измененного липидного профиля. В связи с этим углубленный анализ состояния отдельных звеньев коагуляционного каскада и системы фибринолиза у данной категории больных является своевременным и необходимым.

В-третьих, до настоящего времени не существует однозначных алгоритмов оценки риска тромбообразования и выбора тактики антикоагулянтной терапии у пациентов с ХГН и НС. Клиницисты сталкиваются с парадоксом: высокая частота тромбозов сочетается с повышенным риском геморрагических осложнений из-за нарушений функции тромбоцитов и применения агрессивных схем иммуносупрессии. Отсутствие четких лабораторных критериев для стратификации риска делает терапию либо недостаточно эффективной, либо потенциально опасной. Работа, направленная на выявление наиболее значимых предикторов тромботических осложнений, имеет прямое практическое значение для оптимизации лечения. И, наконец, современное развитие лабораторной медицины позволяет проводить более тонкую оценку гемостаза, включая применение интегральных методов (например, теста тромбодинамики, тромбозластографии). Исследование возможностей применения этих методов у больных ХГН с НС открывает перспективы для перехода от эмпирической терапии к персонализированной медицине.

Степень обоснованности научных положений, выводов рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, являются обоснованными и достоверными. Их обоснованность обеспечивается четко сформулированной целью и задачами исследования, корректным дизайном работы и использованием современных клинико-инструментальных и лабораторных методов, включая оценку системы гемостаза.

Примененные методы статистической обработки данных соответствуют поставленным задачам и обеспечивают достоверность полученных

результатов. Сформулированные выводы логично вытекают из проведенного анализа, согласуются с современными представлениями о патогенезе тромботических осложнений у пациентов с ХГН, а также отражают выявленные взаимосвязи между НС и риском тромбозов.

Практические рекомендации диссертации имеют прикладной характер и могут быть использованы в клинической практике для оценки риска тромботических осложнений, индивидуализации наблюдения и профилактических мероприятий у пациентов с ХГН и НС.

Научная новизна исследования и полученных результатов, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование внесло новые данные о факторах риска развития тромботических осложнений у пациентов с ХГН и НС. Впервые на основе анализа теста тромбодинамики и стандартных коагулологических тестов у больных различными морфологическими вариантами ХГН установлены специфические паттерны нарушений плазменного гемостаза. Доказано, что наиболее информативными предикторами гиперкоагуляции и риска тромбоэмболических осложнений при НС являются такие показатели теста тромбодинамики, как инициальная скорость роста сгустка (V_i) и его конечный размер (CS). В исследуемой когорте пациентов с НС выявлено удлинение времени фибринолиза и компенсаторное повышение активности протеина С на фоне сохранной активности антитромбина III. Принципиально важным является обнаруженное отсутствие значимой активации системы протеина С у больных мембранозной нефропатией, что объясняет повышенный риск венозных тромбоэмболий именно при данном морфологическом варианте. Независимыми факторами риска тромбообразования, помимо возраста и гипоальбуминемии, определено появление спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики, патогенетически связанное с циркуляцией тканевого фактора и повышенным уровнем микровезикул в крови.

Полученные результаты расширяют знания в области нефрологии, показывая, что наличие НС особенно у пациентов с мембранозной

нефропатией повышает риск тромбозов и тромбозоэмболических осложнений. Эти данные подчеркивают необходимость интегративного подхода к оценке риска тромбозов и позволяют уточнить стратегии диагностики, профилактики и лечения у пациентов с ХГН.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационной работы имеют важное значение для нефрологии и стратификации риска тромбозоэмболических осложнений. Показано, что стандартные (рутинные) коагулологические тесты не обладают прогностической значимостью в отношении риска тромбозов при ХГН. При НС выявлена компенсаторная активация системы протеина С на фоне удлинения времени фибринолиза, что отражает сложный характер нарушений гемостаза. Ключевыми факторами повышенного риска венозных тромбозов являются: возраст старше 45 лет, морфологический вариант мембранозной нефропатии, уровень альбуминемии ниже 25 г/л, а также образование спонтанных сгустков в тесте тромбодинамики. Выявленные факторы риска позволяют обосновать выделение группы пациентов с ХГН, нуждающихся в проведении профилактической антикоагулянтной терапии. Полученные результаты имеют прямое практическое значение, так как их внедрение в систему здравоохранения способствует улучшению стратификации больных по риску тромботических осложнений, а также повышению эффективности мониторинга для выявления бессимптомных тромбозов. Кроме того, работа вносит существенный вклад в развитие теоретических представлений о патогенезе тромбозов при ХГН, ассоциированном с НС.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Представленная диссертационная работа по своей тематике, целям, задачам и содержанию соответствует паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология. Основные положения и результаты исследования соотносятся с рядом ключевых направлений данной специальности, а именно: пунктом 3,

посвящённым изучению иммунных механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунных механизмов прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные); пунктом 4, охватывающим современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с патологией почек; пунктом 7, касающимся этиологии, патогенеза, клинических особенностей, методов диагностики и лечения гломерулонефритов.

Полнота освещения результатов в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, включая 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 статью в рецензируемом научном издании, включённом в Перечень ВАК при Минобрнауки России, а также 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций. Основные положения и результаты исследования получили надлежащее отражение в печати.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация Бернс Ангелины Сергеевны изложена в классическом стиле и состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение собственных результатов), а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Материалы работы представлены на 145 листах машинописного текста, содержащего 32 таблицы и 32 рисунка. Список цитируемой литературы включает 155 источников, из них 104 зарубежных.

Во введении диссертации автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, выделяет основные положения, выносимые на защиту, и указывает научную новизну работы. Цель исследования сформулирована ясно, задачи логично вытекают из поставленной цели. Обзор литературы выполнен достаточно подробно, что отражает хорошее знание автором современного состояния проблемы. Материалы, методы исследования и подходы к статистической обработке

данных описаны детально, предоставлена вся необходимая информация для воспроизведения исследования. Представленные результаты изложены ясно и логично, обсуждение полученных данных аргументировано, выполнено сопоставление собственных результатов с данными зарубежной и отечественной литературы. Диссертация выигрывает в своей доказательной базе и наглядности благодаря представленным клиническим случаям, которые выступают ее безусловным украшением и подтверждают состоятельность разработанного подхода.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам и имеют прикладное значение.

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Принципиальных замечаний к представленной диссертации нет.

В ходе рецензирования возникли вопросы дискуссионного характера.

1. Понятно, что освещение данного вопроса не являлось задачей исследования, но было бы интересно узнать, как применение антикоагулянтов, в частности – низкомолекулярного гепарина, влияло на показатели теста тромбодинамики?
2. Существуют ли объяснения или хотя бы гипотезы, почему именно при мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом отсутствует компенсаторное повышение уровня протеина С?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Бернс Ангелины Сергеевны на тему: «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом», представляет законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной для нефрологии научной задачи — повышение точности неинвазивной стратификации риска тромботических осложнений у пациентов с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном

учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бернс Ангелина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.32. «Нефрология».

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.29 – Нефрология),
профессор кафедры трансплантологии, нефрологии
и искусственных органов факультета
усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области
«МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Прокопенко Елена Ивановна

Подпись доктора медицинских наук Прокопенко Е.И. заверяю.

Доктор медицинских наук, профессор
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Берестень Наталья Федоровна

« _____ »

2025 года

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7 (499) 674-07-09. E-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru