

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

_____ 2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Коротчаевой Юлии Вячеславовны на тему: «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.32 Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы выполненной диссертации

Среди различных форм тромботической микроангиопатии (ТМА), развивающихся во время беременности и после родов, атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) характеризуется наиболее тяжелым, нередко фульминантным течением и высокой летальностью, что обусловлено, в первую очередь, сложностью его ранней диагностики. В свою очередь, диагностические трудности являются закономерным следствием общности проявлений симптомокомплекса ТМА, характерного для всех акушерских микроангиопатических синдромов, включая аГУС, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, катастрофический

антифосфолипидный синдром, тяжелые формы сепсиса с массивной активацией каскадов коагуляции и комплемента, а также классические акушерские осложнения – преэклампсию и HELLP-синдром. В то же время своевременная диагностика аГУС и ранний старт патогенетической комплемент-блокирующей терапии позволяет не только сохранить жизнь пациенткам с аГУС, ассоциированным с беременностью, но и полностью восстановить у них функцию почек. Поиском информативных, легкодоступных методов диагностики аГУС в последнее десятилетие озабочены многие исследователи, однако до настоящего времени обнаружить специфические диагностические маркеры не удалось, и диагноз аГУС по-прежнему остается диагнозом исключения. Поиску клинических маркеров, позволяющих в короткие сроки исключить другие формы акушерских ТМА и диагностировать аГУС и своевременно начать патогенетическую терапию, и посвящена работа Коротчаевой Ю.В. Актуальность проведенного исследования не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Коротчаевой Ю.В. имеет тесную связь с современной демографической политикой государства, а именно снижением материнской и перинатальной смертности. Автором продемонстрировано значимое снижение материнской летальности в результате своевременной диагностики и раннего начала патогенетической терапии аГУС, ассоциированного с беременностью. Точная диагностика и адекватная терапия позволяет не только избежать летального исхода, но и полностью восстановить функцию почек, что, с учетом стоимости методов заместительной почечной терапии, также имеет существенное экономическое значение. Автором диссертационной работы определены факторы, влияющие на почечный прогноз пациенток с аГУС на фоне беременности. В частности, установлено, что единственным благоприятным фактором, увеличивающим

вероятность полного восстановления функции почек и снижающим риск развития терминальной почечной недостаточности у пациенток с акушерским аГУС является раннее, не позднее двух недель, начало комплемент-блокирующей терапии. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.32. «Нефрология», конкретно пунктам 2, 3, 4, 11, и паспорту научной специальности 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология», конкретно пунктам 4, 11.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Несомненная научная новизна работы состоит в определении ведущей роли в развитии аГУС, ассоциированного с беременностью, акушерских осложнений, в первую очередь, преэклампсии, оперативного родоразрешения, кровотечения и инфекции, а не самой беременности, как полагали предшествующие исследования.

Авторам удалось впервые доказать опасность дальнейшего пролонгирования беременности у пациенток с преэклампсией нетяжелого/среднетяжелого течения из-за высокого риска трансформации её в аГУС.

Впервые проведённый подробный анализ течения аГУС и других форм акушерских ТМА, включая преэклампсию/HELLP-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром и акушерский сепсис, позволил Ю.В. Коротчаевой выявить клинические особенности, включая данные анамнеза, течения беременности, тяжесть органного повреждения, выраженность коагулологических нарушений при каждом виде перечисленных акушерских микроангиопатий, позволяющие осуществлять диагностику аГУС в более короткие сроки. Пристальное внимание автора к дифференциальной диагностике между аГУС и акушерским сепсисом

позволило выделить простые диагностические критерии, позволяющие с высокой вероятностью различить эти заболевания.

Автором впервые определены оптимальные сроки начала комплемент-блокирующей терапии. При аГУС, неосложненной инфекцией, оптимальным является ранний старт комплемент-блокирующей терапии. Напротив, у пациенток с установленным диагнозом сепсиса раннее начало комплемент-блокирующей терапии недопустимо, поскольку увеличивает риск смертности в результате подавления комплемента, играющей в данном случае защитную роль.

На основании детального анализа особенностей течения беременности, клинических проявлений и характера ответа на своевременное начало комплемент-блокирующей терапии, автором обоснованы возможности ранней отмены препарата.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные клинические данные представляют несомненный интерес для развития представлений о ТМА, ассоциированных с беременностью, могут быть использованы как основы для фундаментальных исследований патогенеза болезни, а также поиска новых способов ее ранней диагностики и терапии. Определяя основания для раннего выделения группы пациенток с преэклампсией с риском трансформации в аГУС в ходе беременности, проведенное исследование имеет важное значение для акушерской практики, поскольку позволяет своевременно диагностировать аГУС, начать патогенетическую терапию и предотвратить материнскую смертность.

Для нефрологов, работающих с акушерским контингентом, полученные результаты позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток, перенесших ТМА с острым повреждением почек для снижения рисков

развития и прогрессирования хронической болезни почек, предупреждения рецидива аГУС после беременности.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы нашли применение в родильных домах и перинатальных центрах, а так же в нефрологической практике.

Личное участие автора

Автору принадлежит ведущая роль в создании концепции исследования, разработке его дизайна, сборе материалов. Автором самостоятельно сформирована база данных клинических случаев, выполнен статистический анализ данных, детализированы полученные результаты и сформулированы выводы проведенного исследования. В практическом плане как нефролог, специализирующийся на работе с акушерским контингентом в течение последних 10 лет, Ю.В.Коротчаева принимала непосредственное участие в ведении пациенток с аГУС и другими формами акушерской ТМА, экспертном анализе медицинской документации и написании экспертных заключений.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные положения диссертации очевидно могут быть использованы в практическом здравоохранении, в акушерской и нефрологической практике. Так, применение разработанных автором рекомендаций требует изменения подходов к обследованию пациенток с преэклампсией для исключения возможного микроангиопатического гемолиза для стратификации рисков трансформации преэклампсии в аГУС и соответствующего изменения тактики ведения у пациенток высокого риска.

Для практики имеет существенное значение применение рекомендаций автора для дифференциальной диагностики послеродовой ТМА для своевременного выявления аГУС и инициации жизнеспасающей терапии, снижения материнской смертности и предупреждения развития терминальной почечной недостаточности.

Существенным практическим моментом, вытекающим из результатов исследования является необходимость длительного послеродового наблюдения нефрологом пациенток, перенесших аГУС и другие варианты ТМА с поражением почек, для предупреждения отдаленных почечных последствий, включая необходимость применения диализа.

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Нефрология», «Акушерство-гинекология», «Анестезиология и реаниматология».

Печатные работы автора

По результатам исследования автором опубликовано 27 печатных работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 6 – иных публикаций по теме диссертационного исследования, 8 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

Содержание диссертации, её завершенность

Диссертационная работа Коротчаевой Ю.В. является законченным научно-практическим трудом. Полученные данные систематизированы и

оформлены в классическом стиле, изложены на 264 страницах печатного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, клинических примеров, обсуждения полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Список используемой литературы содержит 366 источников, из которых 34 отечественных и 332 зарубежных. В библиографическом списке содержится достаточное количество источников последних 5 лет. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками, 45 таблицами, содержит 6 клинических наблюдений.

В главе 1, содержащей 9 подразделов и изложенной на 64 страницах, подробно описаны основные формы акушерской ТМА, включая аГУС, преэклампсию/HELLP-синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и акушерский сепсис. В контексте известных данных, представлены описания патогенеза, классификации, клинических проявлений и лечения каждой из этих форм.

В главе 2 представлены дизайн исследования, описание используемых методик исследования и дефиниций, методов статистического анализа полученных данных.

В главе 3 представлены результаты исследования. Автором дано подробное клиническое и математическое описание исследуемой выборки. Проанализирована частота встречаемости различных форм ТМА в акушерской практике, выполнен сравнительный анализ клинических особенностей развития, течения, лечения и исходов пациенток с аГУС, катастрофическим антифосфолипидным синдромом, акушерским сепсисом и преэклампсией. Проведена оценка результатов генетического исследования пациенток с аГУС и другими формами акушерских ТМА.

Глава 4 содержит всестороннее обсуждение и детальный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными ранее проведенных исследований.

В заключении кратко обобщены полученные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации логически следуют из результатов и полностью отражают суть проведенной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций ГОСТ Р 7.0.11-2011. Принципиальных замечаний нет. Возникшие при анализе диссертации замечания носят технический характер и не снижают ценности проведенного исследования для науки и практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Коротчаевой Юлии Вячеславовны на тему: «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых может способствовать решению крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, а именно снижению материнской и перинатальной смертности у пациенток с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с беременностью. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости для нефрологии, анестезиологии и реаниматологии, достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 15 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Коротчаева Юлия Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.32 Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании НИИ нефрологии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № ____ от « ____ » _____ 2023 года.

Главный научный сотрудник
научно-клинического центра
анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии
доктор медицинских наук, доцент
(3.1.12 Анестезиология и реаниматология)

К.Н.Храпов

Директор НИИ нефрологии
научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.32 Нефрология)

В.А. Добронравов

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812)338-78-95; e-mail: info@lspbgmu.ru; <https://www.lspbgmu.ru/ru/>

