

ОТЗЫВ

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

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – жизнеугрожающее ультраредкое заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение системы регуляция альтернативного пути комплемента, ведущее к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла.

Установлено, что для реализации аГУС в большинстве случаев необходимо воздействие факторов внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц. Известно, что одним из триггеров реализации аГУС у женщин репродуктивного возраста является беременность. Однако диагностика акушерского аГУС в клинической практике до сих пор остается трудной задачей. Несмотря на накопленную за последние 10 лет информацию об акушерском аГУС, отсутствие общепринятых диагностических критериев и низкая осведомленность практикующих врачей, как акушер-гинекологов, так и нефрологов, а также анестезиологов-реаниматологов, приводит к ошибкам в ведении пациенток с этой формой ТМА.

Исследования по акушерскому аГУС, представленные зарубежом, в основном посвящены изучению генетического профиля пациенток и оценке эффективности антикомплементарной терапии с применением экулизумаба. Актуальность проблемы заключается в том, что в настоящее время

отсутствуют знания о пусковых механизмах, клиническом полиморфизме, предикторах прогноза и исходов акушерского аГУС, что позволило автору сформулировать цель исследования, заключающуюся в изучении предикторов развития акушерского аГУС, особенностей клинико-лабораторных проявлений, оптимизации терапевтических подходов для минимизации риска осложнений, улучшения общей и почечной выживаемости, а также снижения материнской смертности. Исследование в этом направлении, безусловно, представляет большой научный и практический интерес.

В рамках работы проанализированы результаты обследования 413 пациенток из различных лечебных учреждений с входным диагнозом «Преэклампсия» (ПЭ), среди которых в последующем в 85 случаях диагноз был трансформирован в пользу аГУС, 35 - сепсиса с ТМА и в 14 наблюдениях - катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). В контрольную группу вошли 70 пациенток с ПЭ в сочетании с гематологическими признаками ТМА. Выборка репрезентативная, соответствует требованиям международных стандартов.

На основании проведенного анализа установлено, что комплемент-активирующими состояниями в реализации акушерского аГУС являются именно осложнения беременности и родов, а не сама беременность, о чем ранее не было известным в литературе. Кроме того, установлено, что акушерский аГУС - это гетерогенная форма ТМА, различающаяся механизмами реализации. Так, автор с одной стороны выделяет классический акушерский аГУС, обусловленный мутацией генов, кодирующих белки комплемента, а с другой - вторичную комплемент-опосредованную форму ТМА, ассоциированную с воздействием множества комплемент-активирующих состояний в виде осложнений беременности у пациенток, не имеющих генетический дефект.

Диагноз акушерского аГУС устанавливался после исключения иных форм акушерской ТМА, что требовало проведения серологических, бактериологических и генетических исследований, которые рекомендует

автор применять в рутинной практике. Убедительно продемонстрировано, что при пролонгировании ПЭ повышается риск развития тяжелых акушерских осложнений с возможной реализацией аГУС, что, безусловно, требует безотлагательного проведения родоразрешения.

Ценность работы заключается также в проведении молекулярно-генетического анализа у 21 пациентки с различными формами акушерской ТМА. При этом патогенные мутации в генах системы комплемента были выявлены у половины пациенток только с акушерским аГУС. Следует подчеркнуть, что наличие патогенных мутаций не влияло на тяжесть течения, ответ на антикомплементарную терапию и прогноз аГУС. При этом надо помнить, что отсутствие патогенных мутаций генов, кодирующих белки комплемента не препятствует диагностике аГУС из-за возможности вариантов в генах, отличных от классических генов аГУС и вариантов, которые можно пропустить при высокопроизводительном секвенировании.

Немаловажные значения имеют результаты проведенного кластерного анализа, позволившего выделить предикторы неблагоприятного общего и почечного прогноза акушерского аГУС, которыми являются: повышение активности ЛДГ >2000 Ед/л, тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ /л, развитие артериальной гипертензии, анурия >7 дней, полиорганная недостаточность с поражением ≥ 3 -х систем, системная инфекция и поздняя инициация терапии экулизумабом.

Автором акцентировано внимание на важности ранней диагностики акушерского аГУС, так как своевременно начатая патогенетическая терапия экулизумабом обеспечивает не только нормализацию гематологических показателей, но и позволяет значительно улучшить или полностью восстановить функцию почек и, соответственно, прекратить лечение гемодиализом, а отсроченное её применение ассоциировано с риском развития летального исхода, терминальной почечной недостаточности и прогрессирования экстраренальных проявлений ТМА. Однако, при развитии сепсиса с ТМА рекомендовано применение экулизумаба только после

снижения активности воспалительного процесса с целью предупреждения генерализации инфекции на фоне блокады комплемента во избежании летального исхода.

Автором продемонстрировано, что проведение генетической диагностики акушерских форм ТМА обеспечивает персонализированный подход к длительности проведения антикомплементарной терапии. При этом теоретически обоснована и подтверждена возможность отмены терапии экулизумабом при достижении стойкой ремиссии заболевания, независимо от наличия или отсутствия генетического дефекта.

Автореферат диссертации отражает основные положения работы, изложен ясно и четко оформлен. Обоснованность и достоверность научных результатов и выводов, сформулированных в автореферате, подтверждаются логичностью построения исследования, представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации. Практическая реализация результатов работы аргументирована внедрением их в клиническую практику. Представленные в реферате выводы полностью соответствуют результатам проведённых исследований, убедительно подтверждают правильность основных положений, выносимых на защиту. Количество научных работ и перечень мероприятий, на которых были представлены результаты диссертационной работы, соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной научной проблемы по совершенствованию подходов к диагностике и лечению акушерского аГУС, что имеет огромную практическую значимость для нефрологии, анестезиологии – реаниматологии и акушерства.

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 искомой ученой степени по специальностям - 3.1.32 Нефрология, 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

кандидат медицинских наук, доцент,
профессор кафедры педиатрии
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России


Х.М.Эмирова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127006, Российская Федерация, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4
тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись к.м.н., профессора Эмировой Хаджи Маратовны заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России
д.м.н., профессор




Ю.А. Васюк

06.02.2024г.