

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Прокопенко Елены Ивановны на диссертационную работу 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 в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность избранной темы

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является тяжелым, угрожающим жизни заболеванием, в основе которого лежит нарушение регуляции комплемента с развитием комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА). В качестве триггеров аГУС, как правило, выступают различные комплемент-активирующие состояния, среди которых одно из ведущих мест занимает беременность и ее осложнения. Известно, что аГУС нередко дебютирует во время беременности или непосредственно после родов, представляя серьезную проблему в акушерской практике. При этом отличительной особенностью акушерского аГУС является крайне тяжелое (даже по сравнению с аГУС в целом), нередко фульминантное течение и неблагоприятный прогноз.

Клинически аГУС проявляется классической триадой ТМА (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ишемическое поражение органов), но при этом отличается особенно тяжелым прогрессирующим поражением почек с развитием у большинства больных терминальной почечной недостаточности (тПН). До начала эры патогенетической терапии до 80% пациентов либо умирали, либо демонстрировали прогрессирование почечного поражения до тПН в течение года от дебюта болезни, между тем введение в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаб радикально изменило прогноз пациентов с аГУС (и в первую очередь, пациенток с акушерским аГУС) с фатального на относительно благоприятный. Однако сохраняющиеся сложности диагностики аГУС и, как следствие, несвоевременная установка диагноза, ошибочный диагноз или позднее начало терапии, не позволяют полностью избежать материнской смертности или предотвратить у части пациенток развития тПН. Отсутствие специфических диагностических маркеров аГУС требует проведения дифференциального диагноза с другими формами ТМА, встречающимися в акушерской практике, в первую очередь с классическими акушерскими формами ТМА – преэклампсией и HELLP-синдромом, которые встречаются существенно чаще, чем аГУС и гораздо более хорошо известны акушерам-гинекологам. Возможно, именно поэтому дебют аГУС чаще всего расценивается как проявление тяжелой ПЭ, тем более, что последняя нередко предшествует развитию и до настоящего времени не известно, какие именно факторы способствуют развитию аГУС у пациенток с ПЭ в каждом конкретном случае.

Таким образом, актуальность работы Коротчаевой Ю.В., в которой уделено большое внимание поиску доступных клинико-лабораторных маркеров, позволяющих ускорить дифференциальную диагностику различных форм акушерской ТМА и своевременно начать патогенетическую терапию, не вызывает сомнений.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основываются на результатах обследования достаточного количества пациентов, использования современных методик диагностических исследований, включая определение активности фермента ADAMTS 13, генетическое исследование белков-регуляторов системы комплемента и морфологическое исследование ткани почки. Комплексный подход к изучению особенностей течения и исходов аГУС, ассоциированного с беременностью и других форм акушерской ТМА, а также факторов, влияющих на общий и почечный прогноз у этих пациенток, свидетельствует о высоком методическом уровне проведенного исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, четко и ясно сформулированы, аргументированы и обоснованы современными методами статистической обработки данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается включением достаточного материала, использованием современных диагностических методов и проведением обработки полученных данных с помощью современных методов статистического анализа.

В исследовании впервые подтверждена ведущая роль в развитии акушерского аГУС не самой беременности, как считалось ранее, а её осложнений, представленных в первую очередь оперативными вмешательствами, кровотечением, преэклампсией/HELLP-синдромом и инфекцией, которые можно рассматривать как комплемент-активирующие состояния. Автором продемонстрировано, что неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, основного механизма повреждения

эндотелия при аГУС, может быть индуцирована различными комбинациями комплемент-активирующих состояний у пациенток как с патогенными мутациями в генах комплемента, так и без них. Впервые в работе высказано предположение о неоднородности акушерского аГУС, представленного как первичным (генетически-опосредованным) аГУС, так и вторичным, спровоцированным содружественным воздействием множества комплемент-активирующих состояний, ассоциированных с осложнениями беременности. Автором впервые продемонстрирована ведущая роль в развитии аГУС преэклампсии/HELLP-синдрома, которые могут осложниться множеством других акушерских катастроф, таких как преждевременная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода и кровотечение, которые будут являться дополнительными комплемент-активирующими состояниями. Впервые у пациенток с акушерским аГУС, развитию которого предшествовала преэклампсия, был убедительно доказан высокий риск развития тяжелых акушерских осложнений и аГУС при «затянувшейся» преэклампсии.

Автором проведен подробный анализ предикторов развития и других форм акушерских ТМА. В структуре инфекций, предшествующих развитию не только аГУС, но и акушерского сепсиса, впервые рассмотрена мочевиная инфекция, а именно бессимптомная бактериурия, которая нередко ускользает от внимания акушеров-гинекологов. Между тем, нелеченная бессимптомная бактериурия в условиях острой ТМА с генерализованным ишемическим повреждением органов может стать причиной развития сепсиса.

Впервые в работе выявлены предикторы неблагоприятного почечного и общего исхода не только у пациенток с аГУС, но и другими формами акушерской ТМА, определены оптимальные сроки начала комплемент-блокирующей терапии для пациенток с аГУС и ограничения для раннего старта антикомплементарной терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе результаты имеют огромное значение для клинической практики и несомненно найдут применение в акушерстве, реаниматологии и нефрологии, поскольку направлены, в первую очередь, на снижение материнской и перинатальной смертности, а также на снижение риска развития у пациенток с акушерским аГУС терминальной почечной недостаточности. Результаты исследования дают основание рассматривать пациенток с высоким риском преэклампсии и как пациенток с возможным риском трансформации ее в аГУС. В этом случае своевременное назначение аспиринопрофилактики пациенткам с высоким риском преэклампсии снижает вероятность не только её развития, но и развития аГУС. Так же в исследовании продемонстрирована опасность пролонгирования беременности, особенно пациенткам с установленным диагнозом преэклампсии, развившейся после >34 недели беременности, в связи с 2-кратным повышением риска трансформации преэклампсии в аГУС.

Автором обоснована необходимость лечения бессимптомной бактериурии у беременных, которая исходно наблюдалась у каждой третьей пациентки с акушерским сепсисом и могла, наряду с другими факторами риска, стать причиной генерализации инфекции.

Проведенный автором анализ факторов, влияющих на общий и почечный прогноз продемонстрировал, что единственным благоприятным фактором у пациенток с акушерским аГУС, позволяющим предотвратить смерть женщины и минимизировать риск развития терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии методом гемодиализа, является комплемент-блокирующая терапия экулизумабом, начатая не позднее 2 недель от дебюта заболевания. В то же время убедительно продемонстрирована необходимость исключения активной инфекции перед началом лечения экулизумабом из-за риска её генерализации.

Результаты диссертационного исследования могут быть включены в программу обучения студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело» по дисциплинам «Факультетская терапия», «Госпитальная терапия», «Акушерство и гинекология», «Анестезиология, реаниматология» ординаторов, обучающихся по специальностям «Нефрология», «Акушерство и гинекология», «Анестезиология и реаниматология», а также постдипломного обучения врачей-нефрологов, акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.32.Нефрология, п. 2 – «Этиологические факторы заболеваний почек – вирусные, микробные, токсические, лекарственные, факторы внешней среды, генетически- конституциональные»; п. 3 – «Клиническая патофизиология: иммунные механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунные механизмы прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные)»; п. 4 – «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с патологией почек»; п. 11 – «Почечная недостаточность (острая и хроническая: этиология, патогенез, клиническое течение, консервативные методы лечения и заместительная почечная терапия)» и паспорту научной специальности 3.1.12.Анестезиология и реаниматология, п. 4 – «Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний»; п. 11 – «Инфузионно-трансфузионная терапия».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, включая 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 и 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Коротчаевой Ю.В. построена по классическому типу, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных результатов исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 366 источников, в том числе 34 отечественных и 332 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками, 45 таблицами и содержит 6 клинических наблюдений.

Во введении представлено обоснование актуальности данного исследования, четко и лаконично сформулированы цель и задачи работы, положения, выносимые на защиту, дано подробное описание степени разработанности темы, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

Обзор литературы содержит подробное описание различных форм тромботических микроангиопатий, которые могут встречаться в акушерской практике и которые являются одной из причин острого повреждения почек у беременных и родильниц. Подробно описаны патогенез, клинико-лабораторные проявления, основные подходы к диагностике и лечению преэклампсии/HELLP-синдрома, аГУС, сепсиса, катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В главе «Материалы и методы» представлена подробная клиническая характеристика пациенток, критерии диагностики тромботической микроангиопатии, преэклампсии/HELLP-синдрома, катастрофического антифосфолипидного синдрома, сепсиса и аГУС, описание специальных методов исследования и использованных современных статистических методов обработки данных, что свидетельствует о высокой степени доказательности полученных автором результатов.

В главе «Результаты» подробно изложены предикторы развития, клинико-лабораторные особенности течения заболевания и исходы у пациенток с аГУС, катастрофическом антифосфолипидном синдроме, сепсисе и преэклампсии различной степени тяжести. Продемонстрирована значимость дополнительных комплемент-активирующих состояний, представленных различными осложнениями беременности и родов, оперативными вмешательствами. Проанализировано влияние комплемент-активирующих состояний, наличия или отсутствия мутаций в генах системы комплемента на течение и прогноз заболевания, в том числе на тяжесть и исход почечного повреждения. Выявлены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза как почечного, так и общего у пациенток с аГУС и другими формами акушерских ТМА. Получены результаты, свидетельствующие об эффективности раннего, в течение первых 2 недель от дебюта аГУС, старта комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. В то же время выявлены ограничения к назначению препарата.

В обсуждении результатов детально проанализированы собственные данные в сопоставлении с данными литературы. Обсуждены факторы риска развития аГУС и других форм ТМА, клинико-лабораторные особенности течения каждой из описанных нозологий, которые можно использовать в дифференциальной диагностике различных форм ТМА и тактике ведения этих пациенток.

Выводы диссертации подтверждены фактическим материалом, базируются на достаточном количестве материала и проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы.

Практические результаты четко сформулированы, а их значение в акушерской и нефрологической практике не вызывает сомнений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в традиционном стиле, научным языком, иллюстрирован 31 таблицей и 26 рисунками, что облегчает восприятие

материала. В автореферате изложены основные положения и выводы диссертационного исследования, представлены все основные результаты, что позволяет получить полное представление о проведенной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы нет. Встречаемые в работе отдельные опечатки не влияют на научно-практическую ценность диссертации.


Заключение

Таким образом, диссертационная работа Коротчаевой Юлии Вячеславовны на тему: «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как важные научно-практические достижения в развитии нефрологии, анестезиологии-реаниматологии и акушерстве, что открывает пути решения крупной проблемы по снижению материнской смертности и инвалидизации, имеющей важное народнохозяйственное значение.

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.


Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(14.00.27 (3.1.9) Хирургия;
14.00.41 (3.1.14) Трансплантология
и искусственные органы),
профессор кафедры трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,


Прокопенко Елена Ивановна

Подпись доктора медицинских наук Прокопенко Е.И. удостоверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор




Берестень Наталья Фёдоровна
15.01.2024г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2, тел.: 8(499) 674-07-09,
e-mail: moniki@monikiweb.ru