

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 (медицинские науки), 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

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 связано, в первую очередь, со сложностью его ранней диагностики. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме аГУС, по-прежнему отсутствует специфический диагностический маркер заболевания, и диагноз «аГУС» является диагнозом исключения. В свою очередь, диагностические трудности являются закономерным следствием общности проявлений симптомокомплекса ТМА, характерного для всех акушерских микроангиопатических синдромов, включая аГУС, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), а также тяжелые формы сепсиса с массивной активацией каскадов коагуляции и системы комплемента. Однако наибольшие сложности связаны с необходимостью дифференцировать аГУС с классическими акушерскими осложнениями – преэклампсией (ПЭ) и HELLP-синдромом, которые встречаются в акушерской практике гораздо чаще, чем аГУС, а клинико-лабораторные проявления аГУС и тяжелой преэклампсии в дебюте практически не различимы между собой, что, по-видимому, и является главной причиной отсроченной диагностики аГУС в акушерской практике. В свою очередь, поздняя диагностика аГУС и других форм акушерской ТМА, приводит к отсроченному началу патогенетической терапии, увеличивая риски неблагоприятного общего и почечного исхода.

Именно вопросам своевременной диагностики аГУС и совершенствованию подходов к его терапии и посвящена диссертационная работа Ю.В. Коротчаевой,

что, безусловно, определяет актуальность и практическую значимость темы исследования.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Цель и задачи четко сформулированы. Достоверность результатов исследования обоснована непротиворечивостью его исходных теоретических положений, внутренней логикой дизайна. Обращает внимание большое количество включенных в исследование пациенток - 413, из которых 99 - с орфанной патологией: 85 с аГУС и 14 с КАФС. В работе использованы высокотехнологические методы исследования, включая определение активности металлопротеиназы ADAMTS 13, исследование генов системы комплемента и морфологии ткани почки. Статистическая обработка выполнена с применением современных методов математического анализа полученных данных.

В автореферате в необходимом объеме представлены все основные результаты исследования, материал достаточно иллюстрирован, изложен последовательно и логично.

Новизна проведенного исследования заключается в формировании концепции о гетерогенности аГУС, представленного как первичным, так и вторичным аГУС. Установлено, что решающую роль в развитии заболевания играют не столько генетическая предрасположенность и/или сама беременность, сколько дополнительные комплемент-активирующие состояния, характерные для осложненного течения гестации, включая ПЭ, бессимптомную бактериурию, кровотечение.

Кроме того, убедительно доказано, что пролонгирование беременности при реализации ПЭ, особенно ранней, сопряжено с высоким риском её трансформации в аГУС (ОШ=2,5, $p=0,034$), что определяет необходимость своевременного принятия решения о неотложном родоразрешении пациентки. Также установлено, что именно для акушерского аГУС характерно развитие в 100% случаев ОПШ с потребностью в гемодиализе и ранняя генерализация микроангиопатического процесса с формированием полиорганной недостаточности и летальностью 15,3%.

В работе установлены факторы риска неблагоприятного общего и почечного прогноза у пациенток с акушерским аГУС и убедительно доказано, что своевременно начатая комплемент-блокирующая терапия позволяет уменьшить

материнскую летальность (94,6% vs 65,5%, $p=0,0008$), а раннее, не позднее 2-х недель, начало терапии экулизумабом, увеличивает шанс на полное восстановление функции почек в 10,83 раза ($p = 0,005$). Длительное наблюдение за пациентками с аГУС после отмены препарата ($14,05\pm 11,6$ месяцев) позволило определить закономерности по продолжительности курса комплемент-блокирующей терапии.

Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

Практическая значимость диссертационной работы Коротчаевой Ю.В. также не вызывает сомнений. Автором определены клинические маркеры различных форм акушерских ТМА, представлены ранние критерии дифференциальной диагностики аГУС и разработаны практические рекомендации по стратификации пациенток в группу риска развития аГУС во время гестации. Установленные соискателем оптимальные сроки начала комплемент-блокирующей терапии при аГУС, позволяют минимизировать риск материнской летальности. В то же время продемонстрирована опасность назначения антикомплементарной терапии у пациенток с выраженным островоспалительным синдромом из-за высокого риска генерализации инфекции, прогрессирования полиорганной недостаточности и смерти.

Основные материалы диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях, что нашло отражение в автореферате. По результатам исследования автором 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.

Совокупность теоретических положений и практических рекомендаций, разработанных Коротчаевой Ю.В., можно квалифицировать как крупное научное достижение, определяющее серьезный вклад в практическое здравоохранение.

Автореферат составлен с соблюдением принятых требований и дает полноценное представление о работе.

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», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует полностью 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 (медицинские науки), 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение моих персональных данных в рамках рассмотрения диссертационного дела.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России;
доктор медицинских наук
(по специальностям
14.01.01 (3.1.4)– акушерство и гинекология;
14.01.21 (3.1.28)– гематология
и переливание крови), доцент



Николаева Мария Геннадьевна

17.01.2024г.

Подпись доктора медицинских наук Николаевой М.Г. удостоверяю

Подпись заверяю
Начальник управления кадров
Е.А. Мякушев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. Тел.: +7(3852) 566-800; e-mail: rector@asmu.ru