

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Столяревич Екатерины Сергеевны 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

Острое повреждение почек (ОПП) в акушерской практике представляет собой серьезное, угрожающее жизни как матери, так и плода осложнение беременности и послеродового периода. В последние десятилетия в развитых странах растет доля акушерского ОПП, обусловленного тромботическими микроангиопатиями (ТМА). Среди различных форм акушерских ТМА, которые могут появиться во второй половине беременности и после родов, наиболее тяжелое поражение почек развивается при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС).

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкое (орфанное) хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в

сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия-ТМА). Клинически аГУС, как и другие формы ТМА, проявляется микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и ОПП. При этом акушерский аГУС отличается особенно тяжелым прогрессирующим течением ОПП с развитием у 75% больных терминальной почечной недостаточности (тПН), требующей лечения гемодиализом, либо в исходе острого эпизода, либо достигающих её в течение года от начала болезни. В то же время своевременное начало патогенетической терапии комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб позволяет не только сохранить жизнь пациентке, но и достичь гематологической ремиссии аГУС, существенного улучшения функции почек, положительной динамики со стороны других пораженных органов и даже добиться полного выздоровления. На сегодняшний день отсутствуют специфические маркеры аГУС, что существенно усложняет его раннюю диагностику, в связи с чем выделение групп риска аГУС еще на стадии беременности, поиск простых клинических и лабораторных маркеров, позволяющих ускорить дифференциальный диагноз аГУС с другими формами акушерских ТМА, является достаточно актуальным.

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

В работу Коротчаевой Ю.В. включено достаточное количество пациентов с аГУС, представляющим собой ультраредкую орфанную патологию. Группы контроля также представлены достаточным материалом. В целом число включенных в исследование пациенток с аГУС и катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС) за последние 10 лет превышает количество пациенток с вышеуказанными нозологиями, включенных в Глобальный регистр аГУС за этот же период (на 2021 г зарегистрирована всего 51 пациентка с а-аГУС), и международный регистр КАФС, в который за 26 лет включено только 17 пациенток с акушерским

КАФС. С целью верификации различных форм ТМА использованы современные методы диагностики, включая генетическое и морфологическое исследование ткани почки, которые были выполнены у части пациенток как с аГУС, так и с сепсисом, и КАФС.

Обработка материала выполнена с использованием современных методов статистической обработки информации, включая многофакторный логистический регрессионный анализ, кластерный анализ k-средних, кривые Каплана-Мейера для анализа выживаемости больных. Полученные данные подробно проанализированы, проведен сравнительный анализ собственных данных с результатами ранее выполненных исследований зарубежных авторов по данной теме. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из материалов диссертационного исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В диссертационной работе на представленной автором репрезентативной выборке с использованием общеклинических и специальных, в том числе высокотехнологичных диагностических методов исследования и современных методов статистического анализа, сформулированы и логически обоснованы положения, представляющие научную новизну.

Впервые на основании десятилетнего мониторинга проведен подробный анализ предикторов, течения и исходов наиболее тяжелых форм ТМА, встречающихся в акушерской практике, в первую очередь аГУС, КАФС, сепсиса и преэклампсии/HELLP-синдрома.

Тщательно проанализированы особенности течения и исходы почечного повреждения у пациенток с акушерским аГУС в сравнении с другими формами акушерской ТМА (КАФС, акушерский сепсис и преэклампсия различной степени тяжести). Продемонстрировано, что в отличие от преэклампсии и КАФС, при которых в случае своевременного лечения даже тяжелое

поражение почек является полностью обратимым, при акушерском аГУС практически у каждой пятой пациентки развивается терминальная почечная недостаточность. Автором были выявлены факторы неблагоприятного почечного прогноза у пациенток с аГУС, к которым относились тяжелая артериальная гипертония, анурия, сохраняющаяся более 7 дней и позднее (свыше трех недель от дебюта заболевания) начало комплемент-блокирующей терапии.

Убедительно доказанная автором ведущая роль комплемент-активирующих состояний в развитии аГУС, позволила обосновать и подтвердить в исследовании возможность отмены комплемент-блокирующей терапии после достижения ремиссии заболевания. Сформулирована концепция, согласно которой действие дополнительных триггеров у беременной или родившей пациентки является достаточно мощным, чтобы вызвать неуправляемую активацию комплемента, но при этом слишком кратковременным для её поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента и в этом случае даже короткого курса комплемент-блокирующей терапии, начатой рано, достаточно для быстрой и эффективной остановки разрушительного действия комплемента.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование имеет несомненно огромную значимость для науки, поскольку раскрывает нюансы развития микроангиопатического процесса при различных формах ТМА.

Проведенное исследование имеет важное практическое значение для акушерской практики. Полученные результаты дают основание для раннего выделения группы пациенток с преэклампсией, которая может трансформироваться в аГУС, причем еще в ходе беременности. Выделенные клинические особенности течения различных форм ТМА могут быть использованы в дифференциальной диагностике аГУС, катастрофического

антифосфолипидного синдрома, сепсиса и тяжелой преэклампсии и их лечении, способствуя снижению материнской смертности.

Результаты настоящей работы обогащают нефрологическую практику пониманием различий между «классической» почечной ТМА и ТМА, как осложнение беременности, что предусматривает разность подхода к режимам ведения. Кроме того, пациентки, перенесшие острое повреждение почек во время беременности или после родов, нуждаются в длительном наблюдении нефролога, поскольку представляют группу риска развития хронической болезни почек или её прогрессирования в случае повторной беременности.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.32.Нефрология, включающего области исследований:

2 – «Этиологические факторы заболеваний почек – вирусные, микробные, токсические, лекарственные, факторы внешней среды, генетически- конституциональные»;

3 – «Клиническая патофизиология: иммунные механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунные механизмы прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные)»;

4 – «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с патологией почек»;

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, конкретно пунктам:

4 – «Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний»;

11 – «Инфузионно-трансфузионная терапия».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Материалы изложены на 264 страницах текста, иллюстрирована 40 рисунками, 45 таблицами и содержит 6 клинических наблюдений. Список литературы содержит 366 источников, в том числе 34 отечественных и 332 зарубежных.

Во «Введении» представлено обоснование актуальности проведенного исследования, цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость диссертации, личный вклад автора.

В первой главе проведен анализ современной литературы по теме исследования, включая общие сведения о ТМА, и подробное описание отдельных форм ТМА, встречающихся в акушерской практике – преэклампсии/HELLP-синдрома (представляющих собой «классическую, индуцированную беременностью, ТМА»), а так же аГУС, сепсиса, катастрофического антифосфолипидного синдрома и тромботической тромбоцитопенической пурпуры, для которых беременность является

триггером. Большинство источников литературы представлены работами последних 5 лет. В то же время многие исследования имели неоднозначные результаты, что указывает на недостаточную изученность данной проблемы и подтверждает актуальность настоящего исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» представлена схема дизайна исследования, из которой очевидно, что главным критерием включения в работу являлось выявление синдрома ТМА, развившегося во время беременности или после родоразрешения с последующим распределением по нозологиям. Приведено описание методов исследования. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных программных пакетов STATISTICA 6,0 и Microsoft Excel, что свидетельствует о высокой степени доказательности полученных результатов.

В третьей главе «Результаты собственного исследования» подробно изложены особенности развития и течения аГУС, сепсиса, катастрофического антифосфолипидного синдрома и тяжелой преэклампсии, клинико-лабораторные их сходства и различия. Изучены предикторы развития этих патологий, которые во всех случаях были представлены различными осложнениями беременности, родов и раннего послеродового периода и рассматривались как комплемент-активирующие состояния. Выявлены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза для аГУС и других форм ТМА. Продемонстрирован оптимальный подход к ведению пациенток с вышеуказанными заболеваниями.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» собственные данные детально проанализированы и сопоставлены с данными литературы. Автор обсуждает неоднородность акушерского аГУС, особенности его развития и течения, позволяющие ускорить диагностику заболевания, начать своевременное лечение и предотвратить материнскую смертность или неблагоприятный почечный исход с развитием терминальной почечной недостаточности.

Выводы диссертации подтверждены достаточным объемом материала и проведенных исследований, соответствуют цели и задачам работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью раскрывает основные положения диссертационного исследования, соответствует выводам, изложенным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку рецензируемой работы нет. Работа является завершённой в отношении поставленных задач. Оформление диссертации и автореферата выполнено в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК РФ.

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 решение крупной научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое и научно-практическое значение в нефрологии, анестезиологии-реаниматологии и акушерстве, а именно снижения материнской смертности от акушерского аГУС в результате ранней диагностики и своевременно начатой патогенетической терапии.

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
(14.00.41 (3.1.14) Трансплантология
и искусственные органы),
профессор кафедры нефрологии
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России,

Стоя Столяревич Екатерина Сергеевна

Подпись доктора медицинских наук Столяревич Е.С. удостоверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Васюк Васюк Юрий Александрович

16.01.2023г.

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