

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, и.о. заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии, токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации Куликова Александра Вениаминовича 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

В акушерской практике атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) представляет собой важную проблему, поскольку при естественном течении заболевание характеризуется крайне высокой летальностью. В основе аГУС лежит дисрегуляция системы комплемента, ведущая к развитию комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. До появления экулизумаба, препарата, блокирующего терминальную активность комплемента, погибало до 80 % пациенток с аГУС, но и в настоящее время, несмотря на наличие патогенетической терапии, процент летальности остается на уровне 10-20%. Причиной высокой материнской смертности при аГУС является крайне тяжелое, нередко фульминантное течение самого заболевания и трудность ранней его диагностики, поскольку симптомокомплекс тромботической

микроангиопатии (ТМА) характерен и для более часто встречающихся в акушерской практике осложнений беременности и родов – преэклампсии/HELLP-синдрома и акушерского сепсиса, при котором у 70% пациенток регистрируются признаки ТМА, которые могут доминировать в клинической картине болезни. Сочетание ТМА с сепсисом представляет собой наиболее сложную в диагностическом и лечебном плане задачу, поскольку клиничко-лабораторные симптомы системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома, ТМА, по сути, пересекаются между собой. Кроме того, и перэклампсия, и сепсис могут быть триггерами аГУС. В то же время тактика ведения пациенток при этих патологиях значительно различается. Так, единственным радикальным методом лечения тяжелой преэклампсии и HELLP-синдром по-прежнему остается незамедлительное родоразрешение. В то же время, при других формах акушерской ТМА, родоразрешение не только не приводит к разрешению симптомов, но и наоборот, способствует прогрессированию заболевания.

Таким образом, поиск доступных клиничко-лабораторных маркеров, позволяющих ускорить дифференциальный диагноз различных форм акушерских ТМА и своевременно начать патогенетическую терапию, представляется крайне актуальным.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Коротчаевой Ю.В. определяется достаточным материалом (в исследование включено 413 пациенток, включая 85 пациенток с ультраредкой орфанной патологией аГУС), проведенным статистическим анализом с применением современных методов статистической обработки информации. Автором подробно проанализирован акушерский анамнез, течение настоящей беременности и ее осложнений, клиничко-лабораторные особенности и исходы у пациенток с различными формами ТМА. Автором на

репрезентативной выборке пациенток рассмотрены сроки начала комплемент-блокирующей терапии с последующей оценкой её эффективности. При этом автор обоснованно и опираясь в том числе на результаты генетического исследования системы комплемента продемонстрировала возможность отмены антикомплементарной терапии. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов исследования, четко и ясно сформулированы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается представленным автором достаточным материалом, обработанного с помощью использования современных методов статистического анализа, обеспечивающих надежность полученной информации. Автором проведен анализ выписных эпикризов из историй болезни 85 пациенток с аГУС, 35 пациенток с тяжелым сепсисом, особенностью течения которого являлось преобладание в клинической картине признаков ТМА, 14 пациенток с катастрофическим антифосфолипидным синдромом и 279 пациенток с преэклампсией различной степени тяжести. Анализ медицинских документов проведен за десятилетний период, большинство пациенток наблюдались получали лечение в различных перинатальных центрах Российской Федерации.

Новизна исследования заключается в том, что впервые автором проведен анализ распространенности аГУС, и других форм ТМА в одном родильном отделении за год. Продemonстрировано, что в подавляющем большинстве ТМА в акушерской практике представлена преэклампсией и HELLP-синдромом. Частота встречаемости других форм ТМА (аГУС, сепсис, катастрофический антифосфолипидный синдром) составила менее 1%, что подтверждает редкость изучаемой патологии.

Впервые в исследовании продемонстрирована возможность трансформации преэклампсии в аГУС и определены риски этой трансформации еще на стадии беременности. Продemonстрировано, что пролонгирование

беременности у пациенток с преэклампсией даже умеренной тяжести повышает риск развития как тяжелых ее осложнений (включая преждевременную отслойку плаценты, кровотечение, антенатальную гибель плода), так и аГУС. В то же время подтверждена профилактическая роль терапии аспириносодержащими препаратами в развитии не только преэклампсии, но и аГУС.

Впервые у пациенток акушерским сепсисом была продемонстрирована связь количества комплемент-активирующих состояний с выраженностью микроангиопатических нарушений и полиорганной недостаточности, подтверждающая, что несмотря на то, что активация комплемента не является ведущим патогенетическим механизмом при сепсисе, дополнительные КАС могут ее усилить и привести к развитию вторичной комплемент-опосредованной ТМА, усугубляющей течение заболевания. Вторичный характер комплемент-опосредованной ТМА подтвержден и впервые выполненным у пациенток с акушерским сепсисом генетического исследования системы комплемента, по результатам которого не было выявлено патогенных мутаций, ассоциированных с развитием аГУС. Полученные данные подтверждают возможность использования комплемент-блокирующей терапии у пациенток с тяжелым сепсисом и автором впервые проанализированы результаты этого лечения. Убедительно доказано, что назначение комплемент-блокирующей терапии до купирования инфекции приводит к ее реактивации и значительно повышает летальность. В то же время назначение антикомплемментарной терапии после уменьшения/исчезновения признаков системного воспалительного ответа во всех случаях привело к купированию ТМА и выздоровлению.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленная работа имеет существенное значение для науки и практики. Результаты исследования позволяют расширить современное представление о патогенезе и факторах риска неблагоприятного течения не только аГУС, ассоциированного с беременностью, но и других форм акушерской

ТМА – сепсиса, катастрофического антифосфолипидного синдрома и тяжелой преэклампсии.

Практическая значимость не вызывает сомнений, так как исследование Коротчаевой Ю.В. направлено на совершенствование оказания медицинской помощи беременным и родильницам, снижение материнской и перинатальной смертности и находится в тренде современной демографической политики государства.

Тщательный анализ течения беременности у пациенток с аГУС позволил выделить факторы риска его развития. Выявлено, что не сама беременность является триггером аГУС, а именно её осложнения, в первую очередь преэклампсия. Автором предложено всем пациенткам с диагнозом преэклампсии дополнительно исследовать активность ЛДГ и определение шизоцитов в мазке периферической для исключения возможного микроангиопатического гемолиза и выявления группы риска развития аГУС. Автором продемонстрировано, что основную группу риска трансформации преэклампсии в аГУС составляют пациентки не с тяжелой преэклампсией, как ожидалось, а именно с ПЭ умеренной степени тяжести, которым предпринимаются попытки пролонгировать беременность на длительный (более 2 недель) срок. Результаты работы демонстрируют необходимость назначения аспиринопрофилактики пациенткам с высоким риском развития преэклампсии для снижения риска развития не только преэклампсии и её осложнений, но и аГУС.

Обобщённые автором данные о летальности и факторах неблагоприятного прогноза у пациенток с различными формами акушерских ТМА позволили оптимизировать план обследования и тактику ведения пациенток, что позволило снизить материнскую летальность. Обоснована необходимость у пациенток с подозрением на акушерский аГУС первоочередного исключения сепсиса с целью предотвращения реактивации последнего в случае назначения комплемент-блокирующей терапии.

На основании полученного опыта применения комплемент-блокирующего

препарата экулизумаб и опираясь на результаты генетического исследования обоснована возможность отмены экулизумаба после достижения устойчивой клинико-лабораторной ремиссии, что имеет важное экономическое значение.

Результаты работы Коротчаевой Ю.В. могут быть использованы в родильных домах и перинатальных центрах. Положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и врачей по программам повышения квалификации кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского».

Соответствие диссертации паспорту специальности

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.

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 изложена на 264 страницах компьютерного текста, построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение результатов исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 366 источников, в том числе 34 отечественных и 332 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 40 рисунками, 45 таблицами и содержит 6 клинических наблюдений.

Во введении автором обоснованы актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

В первой главе приводится историческая справка, патогенез, классификация, основные подходы к диагностике и лечению тромботической микроангиопатии, в том числе развивающейся во время беременности и после родов, а также представлена подробная информация о наиболее часто встречающихся в акушерской практике ТМА: преэклампсия/HELLP-синдром, аГУС, сепсис, катастрофический антифосфолипидный синдром.

Во второй главе представлено описание материалов и методов исследования. Истории болезней отобраны из различных Перинатальных центров Российской Федерации. Для изучения распространенности различных форм ТМА в акушерской практике автором выбрано родильное отделение многопрофильной больницы г. Москвы. Автором были использованы современные статистические методы параметрической и непараметрической статистики. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программных пакетов STATISTICA 6,0 и Microsoft Excel.

В третьей главе изложены результаты собственного исследования. Все клинические выводы подкрепляются достоверными статистическими расчетами.

Автором выделены факторы риска развития аГУС, ассоциированного и беременностью, в том числе рассмотрена возможность трансформации преэклампсии/HELLP- синдрома в аГУС. Выявлены особенности течения аГУС, сепсиса, катастрофического антифосфолипидного синдрома и тяжелой преэклампсии, клинико-лабораторные их сходства и различия. Выявлены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза для аГУС и других форм ТМА.

Проанализирована эффективность комплемент-блокирующей терапии у пациенток с аГУС, в том числе с наличием и отсутствием патогенных мутаций в генах системы комплемента и подтверждена возможность отмены препарата даже при наличии патогенных мутаций.

Подтверждена опасность назначения комплемент-блокирующей терапии пациенткам с подтвержденной инфекцией из-за высокого риска её генерализации и летальности.

В четвертой главе выполнены обобщение и систематизация полученных результатов проведенного исследования с привлечением литературного материала.

В заключении автор подводит итог проведенного исследования. Сформулированные автором выводы разумно вытекают из полученных результатов работы, соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы, практические рекомендации могут быть использованы в акушерской и нефрологической практике.

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

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями ВАК РФ. Все главы написаны грамотным научным языком. Изложение материала последовательно и логично. Таблицы и рисунки иллюстрируют текст, понятны и не перегружены информацией.

Принципиальных замечаний к работе нет, но возник ряд вопросов, не влияющих на общую положительную оценку диссертации:

1. Действительно, активная акушерская тактика по родоразрешению у женщин с тяжелой преэклампсией позволяет избежать целого ряда осложнений. А какие признаки могут помочь в прогнозе развития аГУС у женщин с умеренной преэклампсией при пролонгировании беременности врачам акушерам-гинекологами и анестезиологам-реаниматологам?

2. Ацетилсалициловая кислота применяется в акушерстве для профилактики преэклампсии. А есть ли другие механизмы влияния ацетилсалициловой кислоты на профилактику развития аГУС?

3. В работе основное внимание уделено комбинированной терапии аГУС экулизумабом. А какова роль плазмы и плазмообмена в терапии аГУС и какие осложнения при этом могут встретиться у пациенток как с преэклампсией, так и с сепсисом?

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 может способствовать решению крупной научной проблемы, имеющей важную практическую значимость для специальностей нефрология и анестезиология-реаниматология, а

также важное народнохозяйственное значение – снижению материнской и перинатальной заболеваемости, инвалидизации и смертности, что соответствует требованиям п. 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 (3.1.12 (14.01.20) Анестезиология и реаниматология), профессор, и.о. заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии, токсикологи и ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,

Куликов Александр Вениаминович

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.В. Куликова «Заверяю»

Начальник управления кадровой политики и правового обеспечения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Н.А. Поляк

16.01.2024г.

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

E-mail: usma@usma.ru Тел.: +7 (343) 214-86-71

