

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) **Чеботаревой Натальи Викторовны** на диссертацию Балакиревой Алины Игоревны на тему «Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.32. Нефрология.

### Актуальность темы

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – изучению особенностей поражения почек у пациенток с различными вариантами тромботической микроангиопатии (ТМА) в акушерской практике. ТМА, ассоциированные с беременностью, являются жизнеугрожающими состояниями, сопровождающимися высоким риском материнской и перинатальной смерти. Вопросы дифференциального диагноза тромботических микроангиопатий, особенно при акушерской патологии представляются наиболее актуальными, так как прогностические критерии также недостаточно разработаны, так как отсутствуют четкие признаки, разграничивающие эти состояния. Поражение почек при ТМА с развитием острого повреждения почек (ОПП) является одним из наиболее частых ее проявлений, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом - риском смерти, неблагоприятного исхода беременности и формирования хронической болезни почек в будущем. Помимо оценки прогноза, разграничение отдельных форм ТМА необходимо для



определения тактики ведения этих пациенток после родов, например, для определения возможности рецидивирования болезни и показаний к длительной комплемент-блокирующей терапии.

ТМА характеризуется быстрым прогрессирующим течением, в связи с чем необходим поиск маркеров (клинических и лабораторных) для более ранней диагностики, еще до появления ее первых клинических признаков. Кроме того, ранее выявление поражения почек имеет высокую актуальность и может позволить снизить риск неблагоприятных исходов родов и улучшить прогноз для рожениц в целом.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Все основные положения и выводы диссертации основываются на изучении достаточного по объему клинического материала, в исследование вошли 313 пациенток, 71 пациентка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, 124 пациентки с HELLP-синдромом, 70 пациенток с преэклампсией и 13 – с другими ТМА. Кроме того, были изучены и проработаны истории 35 пациенток с нормальным течением беременности. Для более четкой дифференциальной диагностики ТМА выполнены необходимые дополнительные лабораторные исследования (оценка активности ADAMTS-13, уровня антифосфолипидных антител, антинуклеарного фактора, количества шистоцитов), в работе применены инструментальные методы исследования (УЗДГ почечных артерий), а также с помощью иммуноферментного анализа оценены концентрации в моче новых биомаркеров повреждения почек, показана перспектива их дальнейшего изучения при данной патологии. В работе Балакиревой А.И. использованы современные статистические методы, что позволило автору сделать научно обоснованные выводы.

Доказано, что наличие ОПП у беременных в 20 раз повышает риск неблагоприятного исхода беременности. В целом, ОПП отмечалось у больных аГУС и сепсисом, в этих же группах выявлена и наиболее выраженные степени микроангиопатического гемолиза с более низкими показателями гемоглобина,



тромбоцитов. Однако тяжелые формы повреждения почек встречались и в других группах, что демонстрирует необходимость проведения дифференциальной диагностики и исключения более тяжелых форм ТМА у беременных уже при появлении первых признаков МАГА или повреждения почек.

Например, приблизительно у 40% беременных с HELLP-синдромом наблюдается поражение почек (ОПП), у 19% - клинически значимое. Напротив, в этой группе беременных с нормальным уровнем креатинина сыворотки возможно субклиническое повреждение почек, что было подтверждено в диссертационной работе выявлением повышенной концентрации в моче биомаркеров повреждения почек (ретинол-связывающий белок,  $\alpha$ 1-микроглобулин, подокаликсин, а также NGAL и цистатин). Эти результаты свидетельствуют о том, что возможно развитие субклинического поражения почек, и выделение специфических маркеров в группах риска перспективно для диагностики ранних стадий ТМА.

#### **Степень обоснованности научных положений,**

#### **выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.32. Нефрология. Выносимые на защиту положения обоснованно автором и дают полное представление о концепции работы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам исследования, убедительно аргументированы, основаны на результатах проведенных исследований. Это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

#### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Помимо ценности для науки, которая заключается в тщательной и подробной характеристике клинико-лабораторных проявлений различных



вариантов ТМА в сопоставлении друг с другом, диссертационная работа имеет важное практическое значение. Подробно описаны экстраренальные проявления ТМА в акушерской практике, которые были представлены поражением печени, нервной системы, органа зрения, кожи, легких, сердечно-сосудистой системы, а также венозные тромбозы. Доказано, что повреждение почек может развиваться при всех вариантах акушерской ТМА, при этом тяжесть ОПП и исходы зависят от типа ТМА и времени до начала терапии. В связи с этим диагностика этих патологий, ассоциированных с беременностью, должна осуществляться как можно раньше. Помимо контроля артериального давления и значений протеинурии беременным женщинам в план обследования следует включить обязательное исследование уровня сывороточного креатинина и контроль соотношения sFlt-1/PlGF. Автором сформулированы практические рекомендации, которые определяют минимальный набор исследований, необходимых для диагноза и дифференциальной диагностики различных форм ТМА. Показано, что существует ряд перспективных неинвазивных биомаркеров мочи, которые могут быть полезными в будущем для выявления поражения почек на ранних этапах развития ТМА.

Хотелось бы отдельно указать на то, что у всех больных с ТМА были выявлены изменения внутривисочечного кровотока при ультразвуковой доплерометрии. Это неинвазивный метод, который может применяться в клинической практике для подтверждения диагноза и определения тяжести поражения. В случае выявления специфических для ТМА изменений кровотока необходим строгий контроль показателей плода с своевременным решением вопроса о сроках и способах родоразрешения.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 16 публикаций, отражающих основные результаты исследования, 8 работ в рецензируемых научных журналах: 3 из них входят в перечень ВАК РФ, 5 – в базу данных



Scopus. 3 публикации опубликованы до 2018 года. Важно отметить, что 7 работ опубликовано в высокорейтинговом зарубежном журнале (Bmj annals of the rheumatic diseases, Nephrology Dialysis Transplantation и Pregnancy Hypertension), что говорит о высоком качестве проведенного исследования.

Основные положения результатов исследования также доложены в виде постерных и устных докладов на научно-практических конференциях всероссийского уровня с международным участием: V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов (постерный доклад, 2022); 1-й Всероссийский форум "Менеджмент крови пациента. Возможности и перспективы" (устный доклад, 2022); XVI Общероссийская научно-практическая конференция Российского диализного общества (устный доклад, 2021); Национальный конгресс терапевтов с международным участием. Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (устный доклад, 2021).

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 239 источников. Работа хорошо иллюстрирована 29 таблицами, 35 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

Объём и содержание соответствуют предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям.

Автореферат изложен на 24 страницах машинописного текста, иллюстрирован 7 рисунками и 7 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, в том числе, выводы



и практические рекомендации, что позволяет полностью оценить содержание диссертационного исследования.

### **Замечания по работе**

В целом при анализе работы не возникло замечаний, которые могли бы подставить под сомнение результаты работы. Возник ряд вопросов, ответы на которые могут быть получены в ходе научной дискуссии во время защиты диссертации:

1. На основании проведенного Вами исследования перечислите основные принципы разграничения тяжелой преэклампсии, атипичного гемолитико-уремического синдрома и HELLP-синдрома у беременных женщин?
2. Как Вы определяете возможный вклад дуплексного исследования почечных артерий и оценки внутрпочечного кровотока в диагностику ТМА и тяжести почечного повреждения?
3. Входили ли в Ваше исследование пациентки с хронической болезнью почек, и какие подходы к диагностике ОПП Вы применяли?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Балакиревой Алины Игоревны на тему «Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение задачи по уточнению частоты и тяжести ОПП, а также улучшению методов диагностики повреждения почек при различных вариантах тромботических микроангиопатий, ассоциированных с беременностью, имеющей важное значение для практической медицины. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном



учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Балакирева Алина Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.32. Нефрология.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук (14.01.29. – Нефрология; 14.01.04. – Внутренние болезни, доктор медицинских наук, доцент

Чеботарева Наталья Викторовна

Подпись д.м.н., профессора Чеботаревой Н.В. удостоверяю.

Ученый секретарь федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна



ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119021, г. Москва, улица Россолимо, д. 11, стр. 5. Тел.: +7 (499) 450-88-89; e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru