

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова **Панниной Ольги Борисовны** на автореферат диссертации 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

Поражение почек при различных вариантах тромботической микроангиопатии (ТМА) в акушерской практике является значимой причиной материнской и перинатальной смертности. Кроме того, у таких пациенток в дальнейшем может отмечаться необратимое снижение почечной функции. В связи со снижением креатинина во время беременности диагностика острого повреждения почек с использованием стандартизированных в общей популяции критериев затруднена, что приводит к отсроченному началу лечения.

Таким образом, на сегодняшний день крайне актуальным остается поиск ранних биомаркеров острого повреждения почек. Диссертационное исследование Балакиревой А.И. посвящено изучению клинических проявлений, характера течения и новых диагностических возможностей оценки поражения почек у пациенток с ТМА в акушерской практике.

### Достоверность результатов диссертации

Автор провел последовательный анализ актуальной научной литературы и изложил ее в соответствии с поставленной целью и задачами.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Важно отметить, что проведение клинического исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом.

В работе применены современные лабораторные методы исследования, в том числе анализ биомаркеров повреждения почек в моче с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка проведена в соответствии поставленным целям и задачам.

### Ценность для науки и практики результатов работы

В результате исследования изучены клинические проявления, характер течения и новые диагностические возможности оценки поражения почек при различных вариантах тромботических микроангиопатий, ассоциированных с беременностью. Выявлено, что почечное повреждение развивается при всех вариантах акушерской ТМА, однако его выраженность зависит от типа ТМА.

Важным является результат, полученный при анализе ангиогенных факторов у пациенток с ТМА, продемонстрировавший диагностическую значимость. Более высокие значения sFlt-1/PlGF были получены у женщин с тяжелой и умеренной преэклампсией (ПЭ), по сравнению с пациентками с HELLP-синдромом и атипичным гемолитико-уремический синдром (аГУС). Таким образом, ПЭ может являться триггером для развития более тяжелых вариантов ТМА, что подтверждает предшествующая ПЭ у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом.

Помимо поражения почек, у пациенток с различными вариантами ТМА было выявлено поражение различных систем и органов.

Также автор определила ряд показателей, которые требуют контроля у пациенток с ПЭ для своевременной диагностики более грозных вариантов ТМА, а также для улучшения материнского прогноза и исходов беременности.

### Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате кратко изложены основные положения диссертации, что позволяет получить полное представление о проведенной работе. Автор иллюстрирует работу большим количеством таблиц и рисунков, что облегчает визуальное восприятие изложенного материала.

### Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе нет.

### Заключение

Диссертация Балакиревой Алины Игоревны на тему «Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике» является законченной научно-квалификационной работой. 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», 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.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор, доктор медицинских наук (3.1.4 – акушерство и гинекология)

Панина Ольга Борисовна

Подпись д.м.н., профессора Паниной О.Б. удостоверяю.

Ученый секретарь ученого совета факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», д.м.н.



Цербакова Лия Ниязовна

Отзыв составила: Панина Ольга Борисовна – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор, д.м.н. 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1. Тел.: +7 (495) 932-8814; e-mail: info@fbm.msu.ru

16.05.2023

## **ОТЗЫВ**

кандидата медицинских наук, доцента 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) на автореферат диссертации 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 и 3.1.32. Нефрология.

### **Актуальность темы**

Для снижения материнской и перинатальной смертности в связи с развитием полиорганной дисфункции (в том числе ОПП) актуальной задачей является диагностика поражения почек при тромботических микроангиопатиях в акушерской практике. Также важным аспектом является гиподиагностика и несвоевременная диагностика ОПП в связи с физиологическими особенностями (гестационной гиперфилтрацией), которые приводят к снижению уровня креатинина сыворотки во время беременности и могут маскировать ОПП. При этом своевременное начало лечения имеет критическое значение для снижения риска формирования необратимого снижения функции почек у родильниц.

Диссертационное исследование посвящено поиску новых диагностических возможностей оценки поражения почек при различных вариантах ТМА, ассоциированных с беременностью.

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

Впервые в отечественной практике на большом клиническом материале были проанализированы особенности нефропатии при различных вариантах ТМА в акушерской практике. При этом особый интерес представляет детальная оценка распространенности внепочечных проявлений синдрома ТМА. У части пациенток с аГУС и HELLP-синдромом исследованы уровни ранних маркеров почечного повреждения (цистатин С, NGAL, KIM-1,  $\alpha$ -1-микроглобулин, подокаликсин, ретинол-связывающий белок).

К сильным сторонам работы относятся существенное количество скрупулезно обследованных больных, качественная статистическая обработка материала с применением оптимальных методов анализа, в том числе логистической регрессии.

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

В диссертационной работе описаны сходства и различия поражения почек у пациенток с различными вариантами ТМА. Установлено, что ОПП является дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода родов, что обосновывает более тщательный мониторинг за состоянием пациенток с ТМА и показателями плода для своевременного решением вопроса о сроках и способах родоразрешения.

Полученные в диссертационном исследовании результаты могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке студентов и ординаторов как по специальностям «Нефрология» и «Внутренние болезни», так и по специальности «Акушерство и гинекология». Также результаты могут быть применены на практике при разработке стратегий ведения больных с ТМА в акушерской практике.

### Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат емко отражает содержание всей работы. Выводы отражают поставленные задачи. Практические рекомендации сформулированы обосновано и логично. Автореферат написан научным языком, однако, не перегружен терминологией, специальные термины сопровождаются пояснениями. Работа иллюстрирована наглядными рисунками, облегчающими восприятие материала.

### Замечания по работе

Принципиальных замечаний к работе нет. В работе встречаются единичные стилистические недочеты, не нарушающие общее восприятие.

### Заключение

Диссертация Балакиревой Алины Игоревны на тему «Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике» является законченной научной работой. Исследование выполнено в соответствии с требованиями, 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.

доцент 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), кандидат медицинских наук (14.01.04 — Внутренние болезни)

27.04.2023

Буланов Николай Михайлович

Подпись к.м.н., доцента Буланова Н.М. 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

Отзыв составил Буланов Николай Михайлович - доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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: nmbulanov@gmail.com

## **ОТЗЫВ**

кандидата медицинских наук, заведующей отделением "Искусственная почка" клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врача-нефролога Васильевой Марии Павловны на автореферат диссертации 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**

Тема, раскрытая в автореферате, посвящена особенностям нефропатии при различных вариантах ТМА в акушерской практике. Зачастую ОПП в акушерстве остается недодиагностированным в связи с физиологическим снижением уровня креатина, а также отсутствием четких критериев для диагностики ОПП. Кроме того, в настоящее время в акушерской практике актуальным является вопрос изучения ангиогенных факторов в крови для прогнозирования преэклампсии, а также более грозных вариантов ТМА.

Раннее выявление маркеров нарушения функции почек, а также выделение группы риска реализации ОПП может улучшить как материнские, так и неонатальные исходы.

### **Достоверность результатов диссертации**

Автор провел тщательный сбор современной научной литературы и проанализировал ее, сформулировав соответствующую гипотезу, которая легла в основу исследования. Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Проведение исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом. В работе Балакиревой А.И. собрано достаточное количество наблюдений. Всего проанализировано 124 пациентки с HELLP-синдромом и 71 пациентка с аГУС, что демонстрирует достаточную мощность исследования для достижения поставленной цели.

Дополнительно проанализированы маркеры ОПП. Результаты иммуноферментного анализа получены на сертифицированном оборудовании и с применением реактивов, валидированных для исследования мочи.

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

В результате исследования описаны клинические, лабораторные и инструментальные особенности нефропатии у пациенток с ТМА акушерского профиля. Помимо пациенток с аГУС признаки поражения почек, в том числе с формированием ОПП, были выявлены у всех пациенток с ТМА, однако выраженность поражения почек зависит от типа ТМА. Также у пациенток с HELLP-синдромом повышенный уровень маркеров ОПП был выявлен даже при нормальном уровне креатинина.

Таким образом, пациентки с преэклампсией, помимо контроля АД и выраженности протеинурии, требуют исследования уровня сывороточного креатинина в динамике. Автором предложено включить в план обследования исследование уровня шизоцитов и ЛДГ, что позволит заподозрить и своевременно верифицировать более грозные варианты ТМА.

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

Результаты диссертационной работы изложены в 19 научных публикациях, опубликованных в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ и в международную базу данных Scopus. Во всех работах изложены основные результаты исследования, которые полно отражают основную идею диссертации.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Заключение**

Диссертация Балакиревой Алины Игоревны на тему «Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике» является законченной научно-квалификационной работой. 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», 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.

заведующая отделением "Искусственная почка" клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач-нефролог, кандидат медицинских наук (14.01.29 – Нефрология, 14.01.05 - Кардиология)

Васильева Мария Павловна

Подпись к.м.н., Васильевой М.П. 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

Отзыв составила: Васильева Мария Павловна - заведующая отделением "Искусственная почка" клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, врач-нефролог, 119021, г. Москва, улица Россолимо, д. 11, стр. 5. Тел.: +7 (499) 450-88-89; e-mail: gelianna@mail.ru

25.04.2023