

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/224-2023

решение диссертационного совета от 13 февраля 2024 года № 2

О присуждении Коротчаевой Юлии Вячеславовне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы», в виде рукописи по специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология принята к защите 14 ноября 2023 г., протокол № 26/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.21 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.)

Коротчаева Юлия Вячеславовна 1973 года рождения в 1998 году окончила Московскую медицинскую академию им. И.М.Сеченова, г. Москва по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клиническое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и моче цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С» защитила в 2008 году в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова.

С 2010 года работает доцентом кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы», по специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор, Козловская Наталья Львовна, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы» Центр помощи беременным женщинам патологией почек и мочевыводящих путей, руководитель центра; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра внутренних профессиональных болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии имени В.С. Моисеева, профессор кафедры;
- доктор медицинских наук, профессор, Шифман Ефим Муневич, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

- Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры
- Столяревич Екатерина Сергеевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (с 05 декабря 2023 г. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра нефрологии, профессор кафедры
- Куликов Александр Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, токсикологии, и.о. заведующего кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, доцентом Храповым Кириллом Николаевичем – главным научным сотрудником, научно-клинического центра анестезиологии и

реаниматологии, профессором кафедры анестезиологии и реаниматологии, и доктором медицинских наук, профессором Добронравовым Владимиром Александровичем – директором НИИ нефрологии научно-исследовательского центра указала, что диссертация 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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых может способствовать решению крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, а именно снижению материнской и перинатальной смертности у пациенток с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с беременностью. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости для нефрологии, анестезиологии и реаниматологии, достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.32 Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, объемом 10,8 печатных листа в том числе 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; 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 6 – иных публикаций по теме диссертационного исследования, 8 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Козловская Н.Л., **Коротчаева Ю.В.**, Шифман Е.М., Боброва Л.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. **Терапевтический архив**. 2018. 90(6): 28-34. doi: 10.26442/terarkh201890628-34 [Web of Science, Scopus]; **оригинальная, авторский вклад определяющий**
2. **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. «Поздние» осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. **Нефрология и диализ**. 2020. 22(2):198-209. doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-198-209 [Web of Science, Scopus]; **оригинальная, авторский вклад определяющий**
3. **Коротчаева Ю.В.**, Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Гурьева В.М., Апресян С.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2021; 20(4): 55–63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-55-63 [Web of Science, Scopus]; **оригинальная, авторский вклад определяющий**

На автореферат диссертации поступил отзыв от: доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва– Бицадзе Виктории Омаровны; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры

внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону – Батюшина Михаила Михайловича; доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры акушерства, гинекологии с курсом ДПО, профессора кафедры анестезиологии с курсом ДПО. ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул – Николаевой Марины Геннадьевны; доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела акушерства и перинатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург – Рязановой Оксаны Владимировны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области нефрологии и анестезиологии и реаниматологии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно поражению почек при атипичном гемолитико-уремическом синдроме и других формах тромботической микроангиопатии.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 3.1.32. Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены пять докторов наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология: Выжигина Маргарита Александровна – доктор медицинских наук, Овечкин Алексей

Михайлович - доктор медицинских наук; Хороненко Виктория Эдуардовна - доктор медицинских наук, Клыпа Татьяна Валерьевна - доктор медицинских наук, которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.30 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (приказ ректора № 0867/Р от 18.07.2022г.); Овезов Алексей Муратович - доктор медицинских наук, который является членом диссертационного совета Д 21.1.044.01 при «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России» (приказ Минобрнауки России № 2249-1543 от 09.11.2007г.)

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея, позволяющая рассматривать акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) как особый фенотип аГУС. Для аГУС, ассоциированного с беременностью, характерно тяжелое течение с быстрой генерализацией микроангиопатического процесса, стопроцентным развитием острого повреждения почек и формированием полиорганной недостаточности у подавляющего большинства (89,4%) пациенток, что обуславливает высокий процент летальности при данной патологии (15%).

Введена изменённая трактовка понятия о вторичном характере акушерского аГУС.

Предложены оригинальные суждения о гетерогенности акушерского аГУС, который может быть представлен как классическим аГУС, в основе которого лежит генетический дефект системы комплемента, так и вторичным гемолитико-уремическим синдромом, обусловленным содружественным воздействием множества комплемент-активирующих состояний (КАС), к которым относятся осложнения беременности и родов.

Изменено представление об акушерском аГУС как о ситуации, для которой триггером является только сама беременность. Доказано, что в

развитии акушерского аГУС участвует комплекс беременность и её осложнения.

Доказана концепция о роли комплемент-блокирующей терапии препаратом экулизумаб как единственного благоприятного фактора, определяющего общий и почечный прогноз у пациенток с аГУС, ассоциированного с беременностью и её осложнениями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано существование особенностей патогенеза ТМА, обусловленной различными этиологическими факторами. Результаты работы, полученные в ходе комплексного изучения клинико-патогенетических особенностей аГУС, ассоциированного с беременностью и других форм акушерских ТМА, вносят существенный вклад в представление о механизмах формирования гломерулярной патологии, обусловленной микроангиопатическим процессом.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Изложены факты, уточняющие связь триггеров, представленных осложнениями беременности, с развитием акушерской ТМА, в том числе обусловленной патологией альтернативного пути системы комплемента.

Изучена связь аГУС с затянувшейся преэклампсией, индуцирующей генерализацию микроциркуляторного тромбообразования, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к ведению пациенток с установленным диагнозом преэклампсии, включая показания к родоразрешению.

Раскрыты и устранены противоречия в представлении о неэффективности комплемент-блокирующей терапии при вторичном гемолитико-уремическом синдроме, что доказывает роль активации комплемента в развитии заболевания даже в отсутствие генетического дефекта при условии содружественного воздействия нескольких комплемент-активирующих состояний.

Проведена модернизация существующих подходов к лечению аГУС, ассоциированного с беременностью и установлена роль временного фактора в достижении положительного результата патогенетического лечения аГУС.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что разработаны предложения по внедрению в клиническую практику основных подходов ведения пациенток с акушерским аГУС с целью снижения материнской смертности и уменьшения риска развития терминальной почечной недостаточности.

Определена группа риска развития аГУС во время беременности или после родов и разработана стратегия ведения этих пациенток, включающая использование аспириносодержащих препаратов, как для профилактики преэклампсии, так и аГУС.

Предложены практические рекомендации, позволяющие в более короткие сроки провести дифференциальную диагностику аГУС от других форм ТМА, осуществить своевременное начало комплемент-блокирующей терапии с повышением её эффективности и безопасности у пациенток с аГУС.

Материалы диссертации внедрены в клиническую практику отделений нефрологии и ревматологии УКБ №3 клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №1 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), родильного отделения ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ", отделения анестезиологии-реанимации КГБУЗ "Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства".

Основные 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), 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»

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что идея диссертационного исследования базируется на обобщении уникального клинического опыта и анализе передовых работ, посвященных проблеме аГУС, в том числе в акушерской практике. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов: проведен анализ выписных эпикризов из историй болезни и медицинской документации 413 пациенток, из которых 99 были с ультраредко встречающимися в клинической практике нозологиями – аГУС и катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Используются современные методы клинического обследования. Наряду с детальной клинической характеристикой пациенток с аГУС и другими формами акушерской ТМА, представлены результаты гистологического и генетического исследования, выполненных в ряде случаев.

Теория диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Проведено сравнение данных, полученных автором в ходе выполненной диссертационной работы, с данными, полученными ранее в исследованиях, посвященных изучению проблемы аГУС и других форм акушерской ТМА, как зарубежных, так и отечественных и авторов.

Используются современные методики сбора, анализа исходного материала и статистической обработки данных.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автором лично сформулированы концепция и дизайн исследования, определены цели и задачи. Автором лично разработано теоретическое обоснование и выполнена практическая реализация поставленных задач на всех этапах работы. Автор непосредственно участвовала в ведении пациенток с аГУС и другими формами акушерской ТМА, осуществляла экспертный анализ

медицинской документации с последующим написанием по запросу акушерских и нефрологических медицинских организаций экспертных заключений с рекомендациями по ведению пациенток с акушерским аГУС. За десятилетний период были обследованы и прослежены в динамике 85 пациенток с аГУС из включенных в исследование 413 пациенток с различными формами акушерской ТМА. Автором самостоятельно сформирована база данных, выполнены статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка практических рекомендаций и их внедрение в практику. Интерпретация полученных данных представлена автором в докладах и научных публикациях. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Диссертационная работа Коротчаевой Юлии Вячеславовны «Нефрологические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: предикторы, клинические проявления, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение и исходы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение глобальной научной проблемы по выделению аГУС, ассоциированного с беременностью, как особой формы комплемент-опосредованной ТМА, оптимизации его диагностики и лечения, ведущего к снижению материнской смертности и инвалидизации, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальностей «Нефрология» и «Анестезиология и реаниматология».

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации оппонент Прокопенко Елена Ивановна в рамках научной дискуссии задала вопрос о роли плазмотерапии в лечении аГУС, на который Коротчаева Ю.В. дала исчерпывающий ответ, полностью удовлетворивший оппонента.

Оппонентом Куликовым Александром Вениаминовичем в рамках научной дискуссии были заданы вопросы о возможных предикторах развития аГУС у пациенток с преэклампсией, о возможных механизмах влияния ацетилсалициловой кислоты на профилактику развития аГУС и о сроках начала терапии свежемороженой плазмы у пациенток с акушерской ТМА. На все вопросы Коротчаева Ю.В. дала исчерпывающий ответ, полностью удовлетворивший оппонента.

На заседании 13 февраля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы по выделению аГУС, ассоциированного с беременностью, как особой формы, комплемент-опосредованной ТМА, оптимизации его диагностики и лечения, ведущего к снижению материнской смертности и инвалидизации что, имеет важное значение для специальностей 3.1.32. Нефрология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, присудить Коротчаевой Юлии Вячеславовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 9 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (4 доктора наук по специальности 3.1.32. Нефрология, и 5 докторов наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология), из 26 человек, входящих в состав совета,

утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за присуждение ученой степени - 20, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председатель
диссертационного совета

Волчкова Елена Васильевна

Ученый секретарь
диссертационного совета

Брагина Анна Евгеньевна

«15» февраля 2024 года

