

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры внутренних, профессиональных
болезней и ревматологии Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клиническое значение нарушений плазменного звена
гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим
синдромом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней
и ревматологии Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бернс Ангелина Сергеевна, 1993 года рождения, гражданство
Российская Федерация, окончила федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Московский
государственный медико-стоматологический университет имени

И.В. Задвинин

А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году по специальности 31.05.01. Лечебное дело.

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01. Клиническая медицина. Отчислена из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

С 01.04.2025 Бернс Ангелина Сергеевна прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, к кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.32. Нефрология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2040/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает врачом-нефрологом в отделении трансплантации органов и тканей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научный руководитель:

Чеботарёва Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Научно-квалификационная работа Бернс Ангелины Сергеевны на тему «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время известно, что у пациентов с нефротическим синдромом (НС) риск развития тромбозов в 2 раза выше, чем в популяции. Тромбозы - одно из самых тяжелых осложнений НС. Изменения затрагивают многие этапы свертывания крови, но, пожалуй, наиболее значимы повышение уровней факторов свертывания в сыворотке (в особенности факторов V, VIII и фибриногена). Потеря с мочой низкомолекулярных факторов - антитромбина III (АТ III), протеина С, протеина S и увеличение уровня в крови высокомолекулярных прокоагулянтных молекул – фибриногена, фактора V и фактора VIII сопровождается активацией плазменного звена гемостаза. С другой стороны, при НС установлено повышение агрегационной функции тромбоцитов и подавление процессов фибринолиза, что способствует значительному увеличению прокоагулянтного потенциала у этой категории больных.

Наиболее частыми тромботическими осложнениями НС являются венозные тромбозы, которые выявляются приблизительно у 35% пациентов,

причем часть из них протекает бессимптомно и остается недиагностированными.

Предикторами развития венозных тромбозов по данным различных исследований являются уровень альбумина сыворотки, однако его величина по данным разных авторов различается и варьируется от 20 до 28 г/л.

Точные патофизиологические механизмы гиперкоагуляции не до конца охарактеризованы. В частности, активность АТ III, концентрация фактора X и VIII существенно различаются у пациентов с НС. На сегодняшний день не разработаны четкие предикторы риска развития тромботических осложнений на основе рутинных методов исследования гемостаза у больных НС. Предполагают, что определенный вклад в оценку прогноза касательно развития тромботических осложнений могут оказать интегральные методы оценки плазменного гемостаза. Комплексный анализ клоттинговых методов оценки гемостаза наряду с интегральными, в частности, тестом тромбодинамики, привносят новые данные в оценку риска тромботических осложнений у больных с наличием НС.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Бернс Ангелина Сергеевна участвовала во всех этапах исследования: выбор направления научной работы, разработка дизайна исследования, постановка цели и задач исследования, анализ литературных данных по теме диссертации, а также практической реализации поставленных задач. Автор непосредственно осуществляла набор пациентов с хроническим гломерулонефритом, забор биологических образцов, включая проведение теста тромбодинамики и анализ его параметров, формирование компьютерной базы данных в соответствии с фактическими показателями, датами и результатами обследования, зафиксированными в историях болезни. При участии автора в исследовании были проанализированы следующие показатели у пациентов с хроническим гломерулонефритом: пол, возраст, морфологические характеристики, полученные в результате

нефробиопсии, параметры теста тромбодинамики и рутинные лабораторные показатели коагуляции, наличие тромботических событий в анамнезе, особенности антикоагулянтной и базисной терапии.

Автор самостоятельно провела статистическую обработку и анализ полученных результатов, участвовала в их обсуждении и формулировке выводов и основных положений, выносимых на защиту. При непосредственном участии автора был подготовлен ряд публикаций в российских и зарубежных журналах. Результаты исследования представлены автором в трех устных докладах на российских конференциях, в т.ч. с международным участием. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения научно-методического подхода, обеспечивающего репрезентативность и достоверность данных – достаточный клинический материал: 152 пациента с хроническим гломерулонефритом (ХГН), из них – у 96 отмечался НС и 30 лиц контрольной группы.

Из рутинных лабораторных параметров оценки гемостаза изучали фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время, протромбиновый индекс, Д-димер, международное нормализованное отношение. Проводились дополнительные тесты оценки плазменного гемостаза: антитромбина III и протеина С в плазме крови были определены хромогенным методом. Концентрация фактора X в сыворотке крови больных определяли с помощью сэндвич-метода иммуноферментного анализа. Определение времени XII-а зависимого фибринолиза проводилось посредством измерения времени полного лизиса эуглобулиновой фракции. Кроме этого, пациентам проводилась оценка плазменного звена гемостаза интегральным тестом тромбодинамики, имитирующим рост фибринового

сгустка в режиме реального времени. У 104 пациентов проведена нефробиопсия для морфологической оценки ХГН.

Были применены современные методы статистической обработки и анализа, реализованные с помощью лицензионных программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corporation, США). Для описания полученных результатов были применены методы регрессионного и дискриминантного анализа. Оценка прогностической значимости изученных маркеров была изучена с помощью ROC-анализа.

Автором установлено, что у 58,3% больных с НС отмечается гиперкоагуляция по тесту тромбодинамики, однако у 14 (28,6%) из 49 больных с гиперкоагуляцией реализуется риск венозных тромбозов. Показатели рутинных тестов оценки гемостаза не отражали риск развития венозных тромбозов у больных ХГН. Показано, что у больных с НС происходит компенсаторная активация протеина С, удлинение времени фибринолиза. Наиболее значимыми лабораторными факторами риска венозных тромбозов является уровень альбумина менее 25 г/л и образование спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики, которые связаны с присутствием в крови тканевого фактора и повышенной концентрации микровезикул.

Данные, полученные в результате исследования, согласуются с данными, приводимыми в публикациях зарубежных авторов по теме диссертации. Ранее исследований по оценке клинической и прогностической значимости теста тромбодинамики для оценки риска развития тромбозов у больных ХГН с НС не проводилось.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые для оценки нарушений плазменного звена гемостаза у больных различными морфологическими вариантами ХГН применен тест тромбодинамики в сопоставлении с рутинными тестами оценки свертывания крови и определены нарушения гемостаза, характерные для этой категории больных. Установлено, что наиболее важными показателями

теста тромбодинамики, которые отражают наличие гиперкоагуляции у больных с НС и риск тромбоэмболических осложнений, являются инициальная скорость образования сгустка, размер и плотность сгустка. На нашей когорте больных с НС установлено удлинение времени фибринолиза, компенсаторное повышение активности протеина С и отсутствие изменения активности антитромбина III. Отсутствие значимой активации антикоагулянтных механизмов, а именно протеина С, выявлено у больных мембранозной нефропатией с повышенным риском развития венозных тромбоэмболий. Однако наиболее значимым фактором риска является образование спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики, которые связаны с присутствием в крови тканевого фактора и повышенной концентрацией микровезикул.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установлено, что показатели рутинных тестов оценки гемостаза не отражали риск развития венозных тромбозов у больных ХГН. Показано, что у больных с НС происходит компенсаторная активация протеина С, удлинение времени фибринолиза. Наиболее значимыми лабораторными факторами риска тромботических событий является уровень альбумина менее 25 г/л и образование спонтанных сгустков по тесту тромбодинамики. Установленные в нашей когорте больных ХГН факторы риска тромботических осложнений позволят выделить группы пациентов, которым показана профилактическая антикоагулянтная терапия. Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении для определения пациентов с ХГН с высоким риском развития тромботических осложнений.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них представленная работа выполнена на современном методическом уровне с использованием современных статистических методов для анализа полученных результатов.

Количество наблюдений, объем проведенных исследований, методы статистической обработки полученных данных достаточны для получения достоверных результатов. В работе были охарактеризованы клинико-лабораторные особенности течения ХГН, в том числе с НС, были выделены клинико-лабораторные параметры, ассоциированные с риском развития тромботических событий.

Данные результаты дают научное обоснование для ранней профилактики тромбозов у пациентов с высоким риском их развития. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Бернс Ангелины Сергеевны на тему «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Пропедевтика внутренних болезней», «Внутренние болезни», читаемых студентам по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело, 32.06.01. Медико-профилактическое дело, а также ординаторам по специальности «Нефрология». Акт № 511 от 01.10.2024.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Бернс Ангелины Сергеевны на тему «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» внедрены в лечебный процесс отделения нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической

больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт № 512 от 01.10.2024.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» (исполнитель – Бернс Ангелина Сергеевна).

Выписка из протокола № 19-25 очередного заседания Локального этического комитета от 22.09.2025.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология соответствует Паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология, пункту 3 направлений исследований «Клиническая патофизиология: иммунные механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунные механизмы прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные)».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Нарушения гемостаза, оцененные с помощью глобальных тестов, у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом /

Н. В. Чеботарева, Е. Н. Советников, А. С. Бернс [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 12. – С. 119-126. DOI: 10.17116/profmed202225121119.

2) Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбодинамики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / А. С. Бернс, Е. Н. Советников, Н. В. Чеботарева [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 6. – С. 738-742. – DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201558.

3) Оценка нарушений гемостаза методом тромбоэластографии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / А. С. Бернс, Н. В. Чеботарева, Е. Н. Советников [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 84-90. – DOI: 10.17116/profmed20222501184.

4) Trombodynamics as a tool for monitoring hemostatic disorders in patients with chronic glomerulonephritis complicated by nephrotic syndrome / N. Chebotareva, A. Berns, V. McDonnell [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2022. – Vol. 82. – № 2. – P. 141-148. – DOI: 10.3233/CH-221391.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева, А. С. Бернс, М. В. Лебедева, С. В. Моисеев // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 473-482. – DOI 10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482.

Публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций:

1) Чеботарева, Н. В. Тромбодинамика – инструмент мониторинга нарушений плазменного гемостаза у пациентов с хроническим гломерулонефритом, осложненным нефротическим синдромом / Н. В. Чеботарева, А. С. Бернс, Е. Н. Советников [и др.] // Сборник тезисов XXX

Российского национального конгресса «Человек и лекарство» / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22 (6S). С. 113. – DOI: 10.15829/1728-8800.

2) Бернс, А. С. Сравнительная оценка гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с хроническим гломерулонефритом с помощью рутинных тестов гемостаза и метода тромбодинамики / А. С. Бернс, Н. В. Чеботарева // Сборник тезисов XXXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24 (6S). – С. 54-55. – DOI: 10.15829/1728-8800.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) «Оценка нарушений гемостаза методом тромбозластографии у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом». Конкурс VII Съезда молодых терапевтов в рамках XXIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (7 апреля 2022 г., Москва).

2) «Применение параметров теста тромбодинамики для оценки нарушений гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом». Научно-практическая конференция «RUSSIA PREVENT 2024: КАРДИОЛОГИЯ» (30 сентября 2024 г., Москва).

3) «Раннее выявление факторов риска тромбоэмболических событий у пациентов с хроническим гломерулонефритом». Международный конгресс «Терапия и профилактическая медицина» (19 декабря 2024 г., Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Бернс Ангелины Сергеевны «Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология.

Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 2 сентября 2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



С. В. Моисеев