

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.01 (Д208.072.01)
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 25.10.2021 г. № 6

О присуждении Клименко Алесе Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (14.01.04 – Внутренние болезни) принята к защите 21.06.2021 г., протокол № 6, диссертационным советом 21.2.058.01 (Д 208.072.01) на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, созданным приказом №160/нк от 01.04.2014 г., почтовый адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Клименко Алеся Александровна, 1975 года рождения, в 1999 году окончила Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

В 2014 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами – клинко-инструментальная характеристика» в диссертационном совете на базе Института ревматологии РАМН.

В настоящее время работает доцентом кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии им академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант - Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Решетняк Татьяна Магомедалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минобрнауки,

Сороцкая Валентина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

Филиппов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической

медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Чазовой Ириной Евгеньевной, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, заместителем генерального директора по научно-экспертной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и утвержденном С.А. Бойцовым, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, Генеральным директором Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 17 сентября 2021 г.), указала, что диссертационная работа Клименко Алеси Александровны на тему «Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научных проблем по выделению особенностей хронической ревматической болезни сердца в современной когорте больных, дифференциально-диагностических признаков пре- и посткапиллярной легочной гипертензии при таких редких нозологиях, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и ревматические

пороки сердца, описаны основные факторы неблагоприятного течения указанных групп легочной гипертензии, а также по анализу маркеров аутоиммунной и наследственной тромбофилии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с выделением нового аутоиммунного субтипа заболевания, имеющих важное значение для внутренней медицины и практического здравоохранения.

Диссертационное исследование соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни и отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Соискатель имеет 61 опубликованную работу по теме диссертации, 32 публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также 20 статей и материалов конференций в других журналах, 9 глав в национальных руководствах, учебных пособиях и монографиях. Публикации посвящены различным аспектам диагностики и ведения больных с легочной гипертензией, эхокардиографическим маркерам дисфункции правых отделов сердца как при ревматических пороках сердца, так и при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, особенностям наследственной и аутоиммунной тромбофилии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Общий объем публикаций составил 20,55 печатных листа и содержит 97 % авторского вклада. Оригинальность работы согласно системе «Антиплагиат» составляет 83, 72 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Клименко, А.А. Неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: опыт применения риоцигуата в реальной клинической практике / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. - № S1. - С. 374.
2. Клименко, А.А. Современный алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, А. В. Свет // Терапия. - 2019. - Т. 5, № 4 (30). - С. 113-120.
3. Клименко, А.А. Оценка процессов ремоделирования сердца при формировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / В. С. Шеменкова, Н. А. Шостак, А. А. Клименко [и др.] // Терапия. - 2018. - № 3 (21). - С. 108-112.
4. Клименко, А.А. Клинический случай формирования хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии у пациентки с наследственной тромбофилией / А. А. Клименко, В. С. Шеменкова, Д. П. Котова [и др.] // Клинист. - 2016. - Т. 10, № 3. - С. 64-68.
5. Клименко, А.А. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Д. Ю. Андрияшкина [и др.] // Клинист. - 2016. - Т. 10, № 2. - С. 10-17.
6. Клименко, А.А. Легочная гипертензия при ревматической болезни сердца: современные подходы к диагностике и терапии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, И. В. Новиков [и др.] // Терапевтический архив. - 2012. - Т. 84, №9. - С. 89-96.
7. Клименко, А.А. Ремоделирование правых отделов сердца и уровень мозгового натрийуретического пептида при хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии: сравнительное одномоментное наблюдательное исследование / А. А. Клименко, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9, № 3. - С. 258-264.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Мазурова Вадима Ивановича - академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве указывается, что диссертация посвящена актуальной проблеме, научная новизна не вызывает сомнения, выполнена на высоком научно-методическом уровне. Отмечено, что диссертационное исследование является самостоятельной законченной работой, в которой предложено решение актуальной научно-практической проблемы, имеющей существенное значение для здравоохранения, и отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Мясоедовой Светланы Евгеньевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования (ИПО) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве отмечается, что работа представляет большую научную и практическую значимость, диссертационное исследование является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, а по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Белова Бориса Сергеевича – доктора медицинских наук, заведующего лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минобрнауки России. В отзыве отмечено, что диссертационное исследование является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной научно-практической проблемы легочной гипертензии при ревматических пороках сердца и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, имеющей существенное значение для здравоохранения Российской Федерации, по своей актуальности и научной новизне, научно-практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Баранова Андрея Анатольевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве показано, что диссертация, изложенная в автореферате, выполнена на высоком научно-методическом уровне, достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом материала, применением принципов и методов доказательной медицины. Отмечена высокая практическая и научная новизна и значимость раздела диссертационной работы, посвященной описанию нового аутоиммунного субтипа хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а актуальность и научная новизна, практическая значимость диссертации полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Зоной Елены Владимировны – доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный ревматолог Сибирского федерального округа. Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, критических замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области изучения легочной гипертензии различного генеза.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана и апробирована модель прогрессирования ревматических пороков сердца (РПС) со множеством состояний;

изучены маркеры аутоиммунной и наследственной тромбофилии среди больных, перенесших тромбоэмболию легочных артерий и показана высокая частота выявления мультигенных факторов тромбофилии, повышенного титра волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипинам и бета-2-гликопротеину 1 при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;

разработана шкала оценки риска летального исхода при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, позволяющая идентифицировать группу больных высокого риска неблагоприятного прогноза;

предложена возможность нозологической трактовки диагноза и разграничения пре- и посткапиллярной легочной гипертензии на основании выявленных клинико-инструментальных особенностей вторичной трикуспидальной регургитации;

предложено выделить

эхокардиографических предикторов неблагоприятного прогноза при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и при легочной гипертензии, ассоциированной с РПС в сравнительном аспекте;

доказана перспективность оценки расширения диаметра кольца трикуспидального клапана как фактора риска летального исхода при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, в отличие от РПС;

подтверждено прогностическое значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в оценке правожелудочковой сердечной недостаточности при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;

введено новое для отечественной медицины понятие аутоиммунного субтипа хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и описаны его клинические проявления, характеризующиеся рецидивирующими тромбозами, неспровоцированными «традиционными» факторами риска, ассоциированными с наличием профиля антител к фосфолипидам высокого риска, 2 и более полиморфизмов генов наследственной тромбофилии, высоким риском летальности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Продемонстрирована сохраняющаяся тенденция к снижению показателей распространенности РПС на основании многолетнего исследования. Показано, что структура РПС на современном этапе представлена преимущественно комбинированными митрально-аортальными, реже сочетанными митральными и комбинированными митрально-аортально-трикуспидальными пороками, в большинстве случаев осложненными легочной гипертензией.

Описана модель прогрессирования РПС, позволившая уточнить выживаемость пациентов с различной исходной тяжестью порока, проведенного хирургического лечения.

На основании анализа результатов проспективного наблюдения дана подробная сравнительная характеристика пре- и посткапиллярной легочной гипертензии. Выявлены наиболее информативные признаки структурно-функциональных изменений правых отделов сердца: 1) увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров, фракционного изменения площади правого желудочка, площади правого предсердия и снижение систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана при легочной гипертензии, ассоциированной с РПС; 2) снижение систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана, увеличение соотношения конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков, а также диаметра кольца трикуспидального клапана и фракционного изменения площади правого желудочка при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Сравнительное 3-летнее изучение двух групп легочной гипертензии выявило достоверные различия: мужской пол чаще ассоциируется с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, III-IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности чаще регистрировался в группе легочной гипертензии при ревматических пороках сердца, при этом отмечено, что уровень летальности был достоверно выше при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Показана высокая доля пациентов с наследственной и аутоиммунной тромбофилией, в том числе со значимым процентом профиля антител к фосфолипидам высокого риска, при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Доказано, что факторами неблагоприятного исхода при ревматических пороках сердца с легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией являются диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана, тяжесть трикуспидальной регургитации,

соотношение конечно-диастолических объемов правого и левого желудочков.

В работе изложены аргументы, доказывающие необходимость изучения внутригрупповых особенностей хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, выделения ее аутоиммунного субтипа, ассоциированного с «тяжелой тромбофилией».

Предложена оригинальная шкала для оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии с учетом 6 признаков: гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора II, волчаночный антикоагулянт/профиль антител к фосфолипидам высокого риска, гомозиготный вариант полиморфизма гена фактора V, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида > 300 пг/мл, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана < 20 мм, диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана > 40 мм.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практику терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ ГKB №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ новые дифференциально-диагностические алгоритмы обследования больных с пре- и посткапиллярной формами легочной гипертензии, внедрен протокол обследования на наследственную и аутоиммунную тромбофилию при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;

разработаны и внедрены в практику городского ревматологического центра г. Москвы ГБУЗ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы ДЗМ,

внедрены в практику ООО «КЛРП ИНВИВОКлиник» г. Москвы определение профиля риска антител к фосфолипидам, а также оригинальная шкала оценки риска летального исхода при аутоиммунном субтипе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии;

материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России для обучения студентов 4 и 6 курсов, ординаторов по трем специальностям «терапия», «ревматология», «кардиология», обучающихся на кафедре, слушателей факультета дополнительного профессионального образования на цикле повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Ревматология».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты данной научно-квалификационной работы получены на достаточном объеме выборки больных, с использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования;

идея работы построена на опубликованных автором данных по особенностям пре- и посткапиллярной легочной гипертензии, изучаемых в сравнительном аспекте таких редких нозологий, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и легочная гипертензия, ассоциированная с РПС.

выполнено сравнение полученных результатов с современными литературными данными, установлена сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в российских и зарубежных источниках по диагностике и прогнозу различных клинических групп легочной гипертензии;

использованы современные методики сбора и обработки информации, в том числе с помощью пакетов прикладных программ MS EXCEL, IBM SPSS 23 и Statistica 12.0;

научные положения, сделанные автором, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, обоснованы, достоверны и документально подтверждены.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, определении основных идей, дизайна,

критериев включения/невключения пациентов в исследование, подготовке обзора литературы, участии в обследовании и ведении включенных в исследование больных, систематизации и статистической обработке данных, формулировании выводов и практических рекомендаций, подготовке к публикации материалов по теме диссертации.

На заседании 25 октября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Клименко Алекс~~е~~ Александровне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования Диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Потешкина Наталия Георгиевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Духанин Александр Сергеевич

26.10.2021 г.

