

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01
на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 05.10.2018 № 14

О присуждении Юдкиной Наталье Николаевне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология принята к защите 24.04.2018 г., протокол № 8, диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д. 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Юдкина Наталья Николаевна, 1986 года рождения, гражданка Российской Федерации. В 2009 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «лечебное дело».

Диссертация выполнена в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

В период подготовки диссертации и по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

Научные руководители: Волков Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой); Мартынюк Тамила Витальевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ).

Официальные оппоненты:

Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, директор института сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ), в своем положительном заключении, подписанном Черных Татьяной

Михайловной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, – указала, что диссертация Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии и кардиологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в развитие медицины. Впервые в России с использованием данных общероссийского регистра дана сравнительная характеристика пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией (ЛАГ-ССД), в сравнении с больными идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛГ), проведен анализ выживаемости больных изучаемых групп. Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что автор представил результаты длительного динамического наблюдения и дал комплексную клинико-лабораторную характеристику изучаемых групп пациентов. В ходе работы созданы две математические модели - инструмент для раннего выявления ЛАГ при ССД и ССД в группе пациентов с ЛАГ. По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации: в том числе 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации основных результатов диссертационного исследования, и 7 тезисов в материалах российских и

международных конференций. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации: 1

1. Легочная артериальная гипертензия и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра / Н.Н. Юдкина, Э.Г. Валеева, И.Н. Таран, Е.В. Николаева, В.М. Парамонов, И.А. Курмуков, З.С. Валиева, О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков, Е.Л. Насонов, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 65–72.
2. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: обзор литературы / Н.Н. Юдкина, А.В. Волков // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 32–39.
3. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией / Н.Н. Юдкина, Е.В. Николаева, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков // Кардиологический вестник. — 2017. — № 4. — С. 66–75.

На автореферат диссертации поступило 2 положительных отзыва от:

Шмальц Антона Алексеевича, доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Неклюдовой Галины Васильевны, доктора медицинских наук, доцента кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования,

согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– вероятность выявления ССД достоверно возрастает при диффузионной способности легких (ДСЛ) <50% (отношение шансов (ОШ 13,8)), отношении форсированной жизненной емкости легких к ДСЛ (ФЖЕЛ/ДСЛ) >1,7 (ОШ 13,0), уровне С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л (ОШ 12,9), возрасте старше 45 лет (ОШ 9,7). К факторам, снижающим вероятность ассоциации с ССД, относят наличие синкопальные состояния (ОШ 0,29), уровень гемоглобина >146 г/л (ОШ 0,34), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >12 единиц Вуда (ОШ 0,37);

– у пациентов с ЛАГ-ССД 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость при лечении ЛАГ-специфическими препаратами 1-го поколения составляет 92, 79,2, 76,7 и 71,3% соответственно, что достоверно хуже, чем при ИЛГ — 97,9, 93,2, 93,2, 86,3%, соответственно (лог-ранк тест: $p=0,012$, тест Гехана — Вилкоксона: $p=0,038$);

– к признакам, ассоциированным с ЛАГ, относятся АЦА (ОШ 15,2), телеангиэктазии (ОШ 13,7), нарушение эвакуации из желудка (ОШ 10,3), увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ (ОШ 7,8), уровень мочевой кислоты (МК) >340 мкмоль/л (ОШ 7,7). К симптомам, снижающим вероятность ЛАГ, относятся антитела к топоизомеразе-I (Sc1-70) (ОШ 0,05), проксимальная склеродермия (ОШ 0,08) и раннее возникновение кожного синдрома (ОШ 3,8);

– характерная индурация или плотный отек отсутствуют у 22% пациентов с ЛАГ-ССД, что обуславливает позднюю диагностику ССД у пациентов с ЛАГ (через 48,5 (27,0; 88,0) мес., в отличие от 37,5 (12,5; 76,0) мес. при лимитированной и 15,5 (5; 34) мес. — при диффузной ССД, $p<0,0079$) и приводит к инициации терапии у больных в 3,1 функциональном классе (ФК) в сравнении с 2,6 ФК у больных с лимитированной и 2,7 — с диффузной формой;

- высокая чувствительность классификационных критериев ССД 2013 г. в когорте пациентов с ЛАГ различного генеза позволяет использовать их в качестве диагностических критериев при подозрении на наличие ССД у пациентов с ЛАГ.
- создание математической модели, включающей телеангиэктазии (ОШ 15,4), симптомы нарушения эвакуации из желудка (ОШ 13,8), МК >340 мкмоль/л (ОШ 8,1), положительные антицентромерные антитела (АЦА) (ОШ 7,8), длительность больше 12 лет (ОШ 5,6), отсутствие антител к топоизомеразе-1 (ОШ 0,017) позволяет сформулировать диагностические признаки ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД с 89% чувствительностью и 87% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ЛАГ в 6,8 раза;
- создание математической модели, включающей такие признаки, как возраст старше 45 лет (ОШ 20,8), ДСЛ <60% (ОШ 26,5), МК >387 мкмоль/л (ОШ 7,5), позволяет сформулировать диагностические признаки ССД-ассоциированного фенотипа ЛАГ с 92% чувствительностью и 84% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ССД в 16,6 раза;
- результаты российского регистра ЛГ убедительно свидетельствуют о злокачественном течении ЛАГ-ССД. Наличие ССД у пациента с ЛАГ в 4,3 раза (95% ДИ 1,109–17,004, $p=0,019$) увеличивает развитие летального исхода в течение 3 лет от момента начала терапии в сравнении с больными ИЛГ (чувствительность 94%, специфичность 62%).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- с использованием данных российского регистра изучены варианты клинической картины, течения и исходов двух подтипов ЛАГ — ассоциированного с ССД и идиопатического;
- определены клинические, инструментальные и лабораторные признаки ССД, связанные с развитием ЛАГ, а также проявления ЛАГ у больных ССД;
- проведен сравнительный анализ выживаемости больных ЛАГ-ССД и ИЛГ;

– апробированы классификационные критерии ССД 2013 г. у пациентов с ЛАГ при различных вариантах системных заболеваний соединительной ткани (СтЗСТ), а также ИЛГ, дана клиническая характеристика больных ЛАГ-ССД без типичного для ССД поражения кожи.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные диагностические критерии, актуальные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

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

– пациентам с ЛАГ старше 45 лет рекомендуется исследовать ДСЛ и уровень МК. При снижении уровня ДСЛ <60% и повышении значения МК более 387 мкмоль/л необходимо исключать наличие ССД вне зависимости от наличия или отсутствия склеродермических кожных проявлений;

– классификационные критерии ССД 2013 г. являются диагностической программой для установления этого диагноза у пациентов с ЛАГ, особенно при отсутствии типичных склеродермических кожных изменений;

– больные ССД с телеангиэктазиями, симптомами нарушения эвакуации из желудка, МК выше 340 мкмоль/л, положительными АЦА, длительностью заболевания больше 12 лет и отсутствием антител к топоизомеразе-1 (Scl-70) должны рассматриваться как потенциальные претенденты на проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии (КПОС) для исключения ЛАГ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

– объем, структура и уровень представления данных настоящей диссертации являются достаточными, литературные источники, представленные в работе, современные, количество их достаточно (всего 162) и соответствуют как теме, так и направлению исследования;

– работа отличается четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, большим объемом клинического материала (в работу включен 181 пациент), применением

современных методов статистической обработки и анализом полученных результатов;

– проведено тщательное динамическое унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных, что позволило решить все поставленные автором задачи;

– анализ полученных результатов проведен тщательно, использованы корректные методы обработки данных при помощи программы STATISTICA 6,0;

– выводы диссертации научно обоснованы, четко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы, отражая основные ее положения, практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Диссертационная работа Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» выполнена по специальностям «ревматология» и «кардиология» и входила в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» и 371 «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (государственный регистрационный номер: 0514-2014-0031), а также в соответствии с договором с ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ о совместной научной деятельности.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: формировании цели и задач исследования и получении исходных данных. В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы и подготовлен обзор литературы, который был опубликован. Длительное наблюдение за больными, глубокое понимание изучаемой проблемы позволили диссертанту накопить и экспортировать собственные данные в общероссийский регистр ЛГ. Участвовала в разработке тематической карты

пациента с ЛАГ с учетом требований регистра. Автор осуществляла ведение пациентов с ССД в стационаре и динамическое наблюдение 51 пациента с ЛАГ-ССД и 65 больных ССД без ЛАГ амбулаторно, а также части пациентов с ИЛГ. В рамках дополнительного последиplomного образования получила сертификат врача функциональной диагностики и самостоятельно проводила инструментальные обследования пациентов — капилляроскопию и функцию внешнего дыхания. В соответствии с критериями включения и исключения в диссертационное исследование, используя данные российского регистра ЛГ, автором сформирована локальная электронная база данных, куда также были внесены пациенты групп сравнения. Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием современных методов статистики, результаты сопоставлены с данными литературы. Диссертантом сформулированы выводы и практические рекомендации исследования. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи. Выводы отражают решение задач. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного клинического и статистического анализа результатов. Работа открывает перспективы для решения вопросов диагностики и лечения пациентов с ассоциированной с системной склеродермией легочной артериальной гипертензией.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ: 6 оригинальных статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования, и 7 тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» представляет собой

научно-квалификационную работу, которая соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям степени кандидата наук в п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, и принял решение присудить Юдкиной Наталье Николаевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

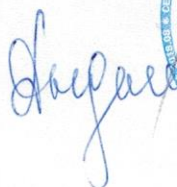
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук (15 - по специальности 14.01.22 – ревматология и 3 доктора наук по специальности 14.01.05 – кардиология) участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.



Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.



Дыдыкина Ирина Степановна



05.10.2018 г.