

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 05.10.2018 г.

Защита диссертации Юдкиной Н.Н.
«Клинические особенности легочной артериальной гипертензии,
ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского
регистра», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология

Москва – 2018 г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д 001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Юдкиной Натальи Николаевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 05.10.2018 г., протокол №14

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

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 24 человека, присутствует 19, в том числе 18 докторов наук: 15 докторов наук (по специальности 14.01.22 – ревматология) и 3 доктора наук (по специальности 14.01.05 – кардиология).

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л., председатель	д.м.н.	14.01.22
2	Дыдыкина И. С., ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
3	Алекберова З.С.	д.м.н.	14.01.22
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
5	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
6	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
7	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
8	Баранов А.А.	д.м.н.	14.01.22
9	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
10	Гордеев А.В.	д.м.н.	14.01.22
11	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
12	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
13	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
14	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
15	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
16	Чячасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22
17	Агеев Ф.Т.	д.м.н.	14.01.05
18	Кухарчук В.В.	д.м.н.	14.01.05
19	Савина Н.М.	д.м.н.	14.01.05

В повестке дня совета защита диссертации Юдкиной Н.Н. на тему «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

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).

Диссертация принята к защите 24.04.2018 г., протокол № 8 на заседании диссертационного совета 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).

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).

Отзывы научных руководителей о соискателе положительные.

Представлено обоснование назначения второго руководителя по специальности 14.01.05 – кардиология (обоснование прилагается).

В состав Диссертационного совета Д 001.018.01. дополнительно введено три доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология: доктор медицинских наук, профессор Агеев Фаиль Таипович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Кухарчук Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор Савина Надежда Михайловна, которые являются членами диссертационного совета по месту основной работы.

Все необходимые сведения о введенных членах по специальности 14.01.05 – кардиология получены.

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 (заключение подписано Черных Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета, к.м.н. Дыдыкиной И.С.

И.С. Дыдыкина (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

Соискатель Юдкина Наталья Николаевна, 1986 года рождения. 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». 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). Тема кандидатской диссертации была утверждена 15 декабря 2015г., научными руководителями назначены к.м.н. Волков Александр Витальевич (по специальности ревматология) и д.м.н. Мартынюк Тамила Витальевна (по специальности кардиология). Тема входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (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 Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ) о совместной научной деятельности.

Одобрена Комитетом по этике 02 декабря 2015г.

Диссертация выполнена в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Все экзамены кандидатского минимума (английский язык, философия, ревматология, кардиология) сданы. Полный текст диссертации Юдкиной Н.Н. был размещен на сайте нашего института 14 февраля 2018 года. Заявление от соискателя с просьбой принять документы к защите поступило 13 марта 2018 г. Экспертная комиссия в составе членов диссертационного совета д.м.н., проф. Ананьевой Л.П., д.м.н., проф. Балабановой Р.М. и д.м.н., проф. Гордеева А.В. 23 апреля 2018 года представила заключение о полноте изложения текста диссертации в автореферате, опубликованных работах и о соответствии диссертации заявленным специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология. В качестве официальных оппонентов были рекомендованы 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 и Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»; в качестве ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и основывался компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием

публикаций в соответствующей сфере исследований и согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации получено, сведения подтверждены и заверены. Представлены положительные отзывы научных руководителей, акт о проверке первичной документации, заключение экспертно-аналитического центра об оригинальности исследования на антиплагиат, который составил 97,12% авторской работы. На заседании диссертационного совета 24 апреля 2018 г. вышеназванные кандидатуры были утверждены, назначена дата защиты и дано разрешение на печать и рассылку автореферата. Объявление о защите размещено на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 26 апреля 2018 г., на сайте ВАК 04 мая 2018 г. Автореферат разослан 25 июля 2018 г., роздан членам диссертационного совета с 04 по 25 июля 2018 г. Соискатель представила акт о проверке первичной документации и конкретного личного участия в проведении исследования, справки о внедрении результатов исследования в клиническую практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ, ксероксы 5 статей и литературного обзора, опубликованные по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Отзывы официальных оппонентов и ведущей организации получены и размещены на сайте ВАК и сайте института своевременно.

Таким образом, представлены все необходимые документы, подтверждающие возможность представления диссертации к защите. Диссертант может представить свой доклад.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Ирина Степановна. Слово предоставляется соискателю. (Юдкина Н.Н. излагает основные положения диссертации).

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Наталья Николаевна. Пожалуйста, есть ли вопросы Наталье Николаевне? Пожалуйста, Лев Николаевич!

Л.Н. Денисов: Скажите, пожалуйста, вы наблюдали пациентов с 2012 года. Все-таки идиопатическая легочная артериальная гипертензия – это когда неясно, с какой нозологической формой можно связать ее развитие, так? И, в процессе наблюдения за пациентами с идиопатической легочной артериальной гипертензией, не появилось ли признаков другого заболевания, приведшего к развитию у них этого состояния, может, она как-то трансформировалась?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, спасибо за вопрос. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия – это диагноз, который ставится при исключении всех возможных причин, приведших к развитию легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии в частности. В

процессе наблюдения в нашей группе ни у одного пациента не появилось признаков какого-либо другого заболевания, объясняющего развитие у него легочной артериальной гипертензии, поэтому все эти больные по сей день наблюдаются с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Л.Н. Денисов: Сколько у Вас было пациентов с CREST-синдромом? Почему я задаю этот вопрос, так как такие симптомы как телеангиэктазии и нарушение моторики желудка связаны с прогнозированием. Как Вы считаете, в основе CREST-синдрома с телеангиэктазиями и легочной артериальной гипертензией лежат какие-то сосудистые нарушения?

Н.Н. Юдкина: В настоящее время понятие «CREST-синдром» не используется. Эта нозологическая форма аналогична пациентам с лимитированной системной склеродермией. С лимитированной формой системной склеродермии в нашем исследовании было около шестидесяти пациентов. Телеангиэктазии являются проявлением неоангиогенеза. Аналогом телеангиэктазий на коже служат так называемые плексиформные выпячивания в легочных сосудах, которые обнаруживались при аутопсии у наших пациентов, но не во всех случаях, у некоторых больных были выявлены типичные для легочной артериальной гипертензии изменения. То есть по нашим наблюдениям и данным, зарубежных авторов, не выявлено корреляции между телеангиэктазиями и процессами, происходящими в сосудах легких.

Л.Н. Денисов: Вы выбрали 13 наиболее значимых проявлений. Наверное, все-таки из этих тринадцати уровень гемоглобина, мочевины, форсированная жизненная емкость и другие, у них различается чувствительность и специфичность. Они, наверное, не являются такими важными, как антитела? Чем обусловлен выбор этих показателей?

Н.Н. Юдкина: Что касается проявлений, то были представлены наиболее значимые, при которых обнаружилась высокая ассоциативная связь. Поэтому часть признаков вошла в создание фенотипа, а другие использовались при формировании прогностических моделей. Антицентромерные антитела вошли в состав фенотипа, а уровень мочевины, гемоглобина уже в создание прогностических моделей.

Е.А. Галушко: Почему в своей работе Вы уделяете такое внимание висцеральной форме системной склеродермии?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемая Елена Андреевна, спасибо за вопрос. Висцеральная системная склеродермия представляет большой практический и академический интерес, особенно для врачей, не являющихся ревматологами, из-за отсутствия типичных кожных изменений, наиболее известных другим специалистам как часто выявляющиеся при системной склеродермии. В

нашей группе пациентов имелись другие признаки системной склеродермии, входящие в диагностические критерии, что позволяло поставить диагноз. Поэтому хотелось привлечь максимальное внимание врачей других специальностей, чтобы они не акцентировались на кожных проявлениях, а искали другие признаки, входящие в диагностические критерии 2013 года, при подозрении на ассоциированную с системной склеродермией легочную артериальную гипертензию.

Ф.Т. Агеев: При анализе выживаемости пациентов учитывали ли Вы проводимую терапию?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемый Фаиль Таипович, спасибо за вопрос. Все пациенты анализируемых групп получали непрерывную ЛАГ-специфическую терапию в течение всего периода наблюдения, перерывов в лечении не было. Каждый больной получал ЛАГ-специфическую терапию с последующей эскалацией до трех ЛАГ-специфических препаратов при развитии клинического ухудшения.

И.С. Дыдыкина: Наталья Николаевна, у меня вопрос по регистру. Скажите, пожалуйста, какова цель создания регистра?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемая Ирина Степановна, спасибо за вопрос. Цель создания регистра – это объединение больных российской популяции, чтобы иметь унифицированные данные о течении заболевания, проводимой терапии.

И.С. Дыдыкина: Функционирование регистра: это база данных или ограниченный доступ региональных центров к имеющимся данным? Отличается ли регистр от Вашей локальной электронной базы пациентов?

Н.Н. Юдкина: В регистр входили те признаки, которые мы оценивали, но локальная электронная база данных гораздо шире, чем регистр.

И.С. Дыдыкина: После защиты Вашей диссертации будет ли у Института ревматологии доступ к данным регистра, сможем ли мы и дальше работать с ним?

Н.Н. Юдкина: После защиты диссертации планируется продолжить работу по работе с регистром, внесение в него данных и, соответственно, использование этих данных для нашей работы.

В.В. Кухарчук: Имелась ли связь других сосудистых проявлений системной склеродермии с легочной артериальной гипертензией?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемый Валерий Владимирович, спасибо за вопрос. Считается, что схожие процессы происходят в периферических сосудах (синдром Рейно), почечных и легочных сосудах.

В.В. Кухарчук: Влияла ли терапия системной склеродермии на течение легочной артериальной гипертензии?

Н.Н. Юдкина: Иммуносупрессивная или глюкокортикоидная терапия системной склеродермии не влияет на течение легочной артериальной гипертензии. Без ЛАГ-специфической терапии лечение пациента невозможно.

Н.М. Савина: Встречались ли в Ваших группах пациенты с левожелудочковой недостаточностью? Использовали ли Вы методы диагностики этого состояния?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемая Надежда Михайловна, спасибо за вопрос. Всем пациентам обязательно проводилась диагностика левожелудочковой сердечной недостаточности. Такие пациенты в наших группах отсутствовали, то есть это было критерием исключения.

Н.М. Савина: Оценивались ли Вы сопутствующие заболевания у Ваших пациентов (наличие в анамнезе сахарного диабета, анемии, хронической болезни почек и других)?

Н.Н. Юдкина: Коморбидность мы оценивали у всех пациентов. Встречались такие заболевания как сахарный диабет, анемия, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких.

Н.М. Савина: Какова основная причина смерти пациентов?

Н.Н. Юдкина: Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Ю.В. Муравьев: Легочная артериальная гипертензия – это проявление системной склеродермии или осложнение?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, спасибо за вопрос. Да, легочная артериальная гипертензия является симптомом системной склеродермии наряду с синдромом Рейно, склеродактилией, телеангиэктазиями и другими проявлениями системной склеродермии.

Ю.В. Муравьев: Можно встретить два названия «гипертензия» и «гипертония». Чем они отличаются?

Н.Н. Юдкина: Различий между ними нет. Это два термина, обозначающие один и тот же процесс.

Ю.В. Муравьев: Вы упоминали, что легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, – это орфанное заболевание. Входит ли оно в официальный список орфанных заболеваний Российской Федерации?

Н.Н. Юдкина: В Российской Федерации легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, не включена в список орфанных заболеваний.

Е.Л. Насонов: Спасибо. Еще есть вопросы? Если вопросов больше нет, мы объявляем технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения диссертационного совета по диссертации Юдкиной Н.Н.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется научному руководителю к.м.н. Волкову Александру Витальевичу.

А.В. Волков: положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Продолжаем заседание. Слово предоставляется ученому секретарю совета Дыдыкиной И.С.

И.С. Дыдыкина: Первичная экспертиза, диссертации состоялась в нашем учреждении 18 апреля 2017 года на заседании совета. Рецензентами выступили заведующая отделом микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор Ананьева Лидия Петровна, высоко оценившая работу и старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук Родненков Олег Владимирович. Был сделан ряд замечаний, даны советы по их исправлению. Все высказанные рецензентами замечания были учтены и исправлены при дальнейшей подготовке диссертации к защите. Рецензенты представили справки об исправлении замечаний.

В соответствии с положениями ВАК в диссертационный совет представлен положительный отзыв ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в котором тщательно и подробно анализируется исследование. Отзыв составлен и подписан Черных Татьяной Михайловной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ведущая организация указала, что диссертация Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» является законченной научно-квалификационной работой.

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: 51 больного с ЛАГ-ССД, 52 – с ИЛГ, 65 – с ССД без ЛГ, 7 – с ЛАГ на фоне смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и 6 человек с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ). В ходе работы созданы две математические модели, служащие инструментом для раннего выявления ЛАГ при ССД и ССД в группе пациентов с ЛАГ. Автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии и кардиологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в развитие этих областей медицины. 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, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология (отзыв прилагается).

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации: в том числе 5 статей и литературный обзор в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации основных результатов диссертационного исследования, 7 тезисов в материалах российских и международных конференций. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Шматьца 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. В отзывах подчеркивается научная и практическая значимость полученных результатов и ее высокий методический уровень исполнения.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое. Слово предоставляется официальному оппоненту Моисеевой Ольге Михайловне, доктору медицинских наук, директору Института сердца и сосудов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пожалуйста!

О.М. Моисеева: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний по диссертации Юдкиной Н.Н. нет. В качестве небольшого замечания хотелось бы отметить, что присутствуют сокращения с тремя цифрами после запятой, хотя традиционно используется сокращение до одного знака после запятой. Диссертация является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение ряда важных научно-практических задач, имеющих значение для развития ревматологии и кардиологии. Диссертация Юдкиной Натальи Николаевны соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК при Министерстве образования и науки РФ от 24 сентября 2013 года, а также специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология. Автор диссертации заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук.

О.М. Моисеева: В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы. Первый вопрос: В работе отмечено, что возраст старше 45 лет увеличивает вероятность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией. Хотя в большинстве национальных и международных регистров легочной артериальной гипертензии пациенты с системной склеродермией всегда были значительно старше. Проводили ли Вы анализ полученных данных с поправкой на возраст.

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемая Ольга Михайловна, спасибо большое за отзыв и вопросы. При анализе данных проводилась поправка на возраст. Средний возраст пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, на момент установления диагноза легочной артериальной гипертензии в нашем исследовании составил 51 год, что немного меньше, чем в зарубежных регистрах. Точка разделения 45 лет получена при ROC-анализе сравнения с группой идиопатической легочной артериальной гипертензии. Мы предполагаем, что в зарубежные исследования включались пациенты с субклинической левожелудочковой

легочной гипертензией, чем объясняется их более старший возраст. В нашей группе таких пациентов не было, так как это являлось критерием исключения.

О.М. Моисеева: В связи с выявлением устойчивой ассоциации антицентромерных аутоантител с развитием легочной артериальной гипертензии Вы предполагаете определять этот класс аутоантител для диагностики системной склеродермии. Не рациональнее ли в качестве скринингового метода, который можно рекомендовать врачам-кардиологам и врачам других терапевтических специальностей для исключения ревматологической природы легочной гипертензии, проводить оценку антинуклеарного фактора?

Н.Н. Юджина: В качестве скринингового метода наличия аутоиммунного заболевания у пациента с легочной артериальной гипертензией в первую очередь определяют антинуклеарный фактор. По характерному свечению антинуклеарного фактора можно предположить наличие антицентромерных антител. Но в отличие от антинуклеарного фактора, антицентромерные антитела входят в диагностические критерии системной склеродермии, и их выявление способствует установлению диагноза системной склеродермии у пациента с легочной артериальной гипертензией.

О.М. Моисеева: В практических рекомендациях Вы делаете акцент на необходимость всем пациентам старше 45 лет, имеющим легочную артериальную гипертензию, оценивать диффузионную способность легких. Насколько специфичными для системной склеродермии являются вышеперечисленные показатели?

Н.Н. Юджина: Несмотря на схожие средний функциональный класс легочной гипертензии, дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы, индекс Борга, стадию хронической сердечной недостаточности, выявлены значительные различия диффузионной способности легких и уровня мочевого кислоты в сравниваемых группах ассоциированной с системной склеродермией и идиопатической легочной артериальной гипертензии, что позволяет судить о специфичности этих показателей для системной склеродермии. Для мочевого кислоты эти показатели составили 76% и 73%, а для диффузионной способности легких – 67% и 61% соответственно.

Е.Л. Насонов: Спасибо за вопросы и исчерпывающие ответы. Приглашаем второго оппонента Затейщикова Дмитрия Александровича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы». Пожалуйста!

Д.А. Затеищиков: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний по диссертации Юдкиной Н.Н. нет. Диссертация является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение ряда важных научно-практических задач, имеющих значение для развития ревматологии и кардиологии. Диссертация Юдкиной Натальи Николаевны соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК при Министерстве образования и науки РФ от 24 сентября 2013 года, а также специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология. Автор диссертации заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук.

В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы.

Первый вопрос: Одним из факторов, влияющих на тяжесть течения легочной артериальной гипертензии, является наследственный характер заболевания. Насколько часто встречалась семейная форма заболевания в группе сравнения и относятся ли результаты, касающиеся более тяжелого течения ассоциированной с системными заболеваниями легочной артериальной гипертензии также и к семейным формам?

Н.Н. Юдкина: Глубокоуважаемый Дмитрий Александрович, спасибо большое за отзыв и вопросы. В наше исследование не включались пациенты с семейными формами легочной артериальной гипертензии. Возможности исследовать генетические маркеры не было.

Д.А. Затеищиков: Чем можно объяснить тот факт, что у больных с ассоциированной с системной склеродермией легочной артериальной гипертензией, несмотря на менее выраженное повышение давления в легочной артерии, течение заболевания существенно тяжелее?

Н.Н. Юдкина: По результатам нашего исследования и по данным зарубежных авторов ЛАГ при ССД отличается более тяжелым течением, худшим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов в сравнении с ИЛГ. Причины таких различий по сей день остаются предметом дискуссий. Мы предполагаем, что влияние оказывают процессы воспаления и фиброобразования, происходящие в миокарде правого желудочка вследствие системной склеродермии, а также возрастной фактор (пациенты с ЛАГ-ССД на 15 лет старше больных с ИЛГ).

Д.А. Затеищиков: Имеются ли отличия в тактике ведения больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, в Российской Федерации, которые следовало бы учитывать в практике?

Н.Н. Юдкина: Тактика ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией, в Российской Федерации не отличается от таковой в зарубежных странах и соответствует

международным рекомендациям. Пациенты, вошедшие в наше исследование, получали непрерывную ЛАГ-специфическую терапию. Что касается в целом больных нашей страны, то здесь обращает внимание зачастую несвоевременное начало лечения, неадекватное обеспечение ЛАГ-специфическими препаратами, перерывы в терапии.

Е.Л.Насонов: Большое спасибо, Дмитрий Александрович. Переходим к обсуждению работы. Кто хотел бы высказаться? Пожалуйста, Лидия Петровна Ананьева.

Л.П. Ананьева: Мне бы хотелось поддержать эту работу по нескольким причинам. Первая, наверное, абсолютно прозрачная, – это то, что большинство работ делается, чтобы помочь больным. Что касается прогноза больных легочной гипертензией при системных заболеваниях, то он плохой. Хуже, чем при идиопатической легочной артериальной гипертензии. Эта работа показывает, как авторы пытались разобраться в тех причинах, которые объясняют эту плохую ситуацию. И одним из первых вопросов было все-таки получить реальную картину, как обстоят дела с диагностикой легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии, при других системных заболеваниях соединительной ткани. До этого мы регулярно имели одного-двух-четырёх больных в год. Это тяжелые пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью. Мы знали, что они есть, но сколько их, мы не представляли. Теперь мы знаем, что их не четыре в год, а значительно больше. Появляются они у нас, исходя из данных работы, находясь в функциональном классе III-IV, больше двух третей больных. Это происходит, понятно, потому что под прицел ревматолога они попадают поздно. Как показала в своей работе Наталья Николаевна, в три раза позже других пациентов, почти на 10 лет. Получается, что от момента первого симптома заболевания – синдрома Рейно – до следующего не-Рейно симптома проходит 8-9 лет. Тот период, когда в организме происходят какие-то изменения, мы их можем уловить иммунологическими методами, капилляроскопическим исследованием. Мне кажется, очень важный момент – это то, что больные обследованы в Институте ревматологии согласно существующим стандартам диагностики, принятым у нас в стране и за рубежом. И для того, что осуществить этот стандарт, включить больных в Российский регистр, в Институте необходимо иметь такой специфический метод исследования, как катетеризацию правых отделов сердца. И это было освоено благодаря администрации Института ревматологии, появились специалисты в этой области. Фактически мы превратились в центр по диагностике легочной гипертензии при ревматических заболеваниях. Конечно, уровень обследования очень важен. Следует отметить очень

высокий уровень диагностики у пациентов, включенных в исследование. Поскольку эта работа проводится не один год, и подготовка к нему была достаточно большой, могу сказать, что научные руководители проявляли исключительную щепетильность в плане отбора таких больных и в плане диагноза, поэтому можно говорить о значимости материала, так как группа и для нас большая, но и достоверная. Второй момент, который мне кажется важным, – что была задача не только вносить данные в Российский регистр, но у исследователей была своя база данных больных с легочной артериальной гипертензией при системной склеродермии, с идиопатической и с системными заболеваниями без легочной гипертензии, поэтому вопросов того, как процесс протекает при идиопатической легочной артериальной гипертензии, при разных фенотипах, у нас сегодня не осталось. Такая скрупулезная работа, буквально по винтикам разобрали больных с легочной артериальной гипертензией. Получается, что задолго до того, как все уже стало плохо, можно понять, как все начиналось, как все протекает, чем они отличаются. Несмотря на то, что обоснование клинико-иммунологического фенотипа в рамках одного заболевания – это очень ответственный момент, в этой работе Вы меня убедили, Александр Витальевич, потому что все параметры, которые мы анализировали, они все обособлены сравнением и статистическими расчетами. Мы, конечно, знали и раньше о том, что системная склеродермия – это такое многообразное заболевание, что оно имеет различные проявления, более того, корифей изучения системной склеродермии, профессор Гусева, она еще в 1975 году выделяла варианты течения системной склеродермии. Один из которых – острое, который характеризовался быстро прогрессирующим фиброзирующим процессом, подострый вариант иммуновоспалительной патологии и хронический вариант, при котором превалируют сосудистые повреждения. Так вот, в статистическом плане, мне кажется, выделение этого субтипа для нас имеет большое значение. Внутри системной склеродермии, гетерогенного заболевания, именно наличие сосудистого субтипа, привело к такому плохому прогнозу, он выступает еще одной моделью. Если мы говорим о системной склеродермии, то теперь мы можем сказать, что это модель васкулярного патогенетического пути. Кроме научного и практического интереса, эта работа имеет для нас исключительную важность, потому что мы сегодня можем диагностировать клинический субтип значительно раньше, и это, безусловно, большой наш успех! Я желаю удачи соискателю и поддерживаю диссертацию.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Лидия Петровна. Думаю, на этой оптимистической ноте мы закончим обсуждение. Пожалуйста, Наталья Николаевна, если вы в

плане дискуссии хотите сказать пару слов, можете воспользоваться этим правом.

Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения).

Н.Н. Юдкина благодарить членов совета за интерес к работе, научных руководителей и коллег за оказанную помощь в ходе выполнения исследования.

Е.Л. Насонов: Теперь переходим к выбору счетной комиссии и голосованию. Предлагаю избрать счётную комиссию в составе: д.м.н., проф. Соловьева С.К., д.м.н. Алексеевой Л.И. и д.м.н. Денисова Л.Н. Возражений нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Алексеевой Л.И.

Л.И. Алексеева: уважаемый президиум, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек (председатель д.м.н. Алексеева Л.И., члены комиссии: д.м.н., проф. Соловьев С.К. и д.м.н. Денисов Л.Н.) избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Юдкиной Натальи Николаевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 24 человек. Присутствуют на заседании 19, в том числе 18 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации: 15 докторов наук по специальности 14.01.22 – ревматология и 3 доктора наук по специальности 14.01.05 – кардиология. Роздано бюллетеней 19. Оказалось в урне 19 бюллетеней.

Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Юдкиной Н.Н.: ЗА – 19, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Е.Л. Насонов: Протокол счетной комиссии принимаем? Кто - ЗА? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно, все проголосовали ЗА присуждение ученой степени кандидата медицинских наук. Спасибо большое.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-19, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 19 человек) в следующей редакции:

– 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-1 (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, современны, 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 персонализированной 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 человек, 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



Handwritten signatures in blue ink, including the signature of the Chairman (Eugene Nasonov) and the Secretary (Irina Dydykina).

05.10.2018 г.