

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 22 февраля 2019 г., № 11

О присуждении Меснянкиной Анне Александровне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 30.11.2018г., протокол № 20, 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, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Меснянкина Анна Александровна, 1988 года рождения, в 2011 году окончила обучение в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

В 2018 г. окончила обучение в очной академической аспирантуре по специальности «Ревматология» при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Диссертация выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Научный руководитель – Соловьев Сергей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией интенсивных методов терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая ревматологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аршинов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, указала, что диссертация Меснянкиной Анны Александровны «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной

волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – изучена роль субпопуляций В-лимфоцитов у больных с системной красной волчанкой, выявлены взаимосвязи между определенными видами субпопуляций В-лимфоцитов с активностью, длительностью, клинико-лабораторными данными СКВ, выявлены определенные типы ответчиков на терапию с применением ритуксимаба.

На основании проведенного исследования продемонстрированы особенности гомеостаза В-лимфоцитов у пациентов с активной СКВ, определена связь между клинико-лабораторным течением заболевания и субпопуляциями В-клеток. В частности, более высокое содержание двойных негативных В-клеток наблюдалось у пациентов с высокой степенью активности заболевания и наличием волчаночного нефрита. Сравнение данных больных с СКВ и здоровых доноров позволило выявить низкое количество переключенных, высокое количество двойных негативных В-клеток памяти и плазмобластов у пациентов с СКВ, что может способствовать более ранней диагностике этого заболевания в дебюте. Оценка динамики субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии ритуксимабом позволило определить и выделить возможный предиктор эффективности проводимого лечения, а именно более низкое содержание плазматических клеток. Впервые в России продемонстрировано влияние и эффективность последовательного применения ритуксимаба и белимумаба у 7 пациентов с СКВ на клинико-лабораторную активность заболевания, субпопуляции В-клеток.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что полученные данные способствуют анализу и оценке активности заболевания, может способствовать ранней диагностике СКВ и прогнозированию эффективности терапии ГИБП, разработке алгоритма терапии с применением ритуксимаба и белимумаба. Результаты и

выводы диссертационной работы Меснянкиной А.А. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения и могут использоваться в практике ревматологов. Материалы диссертаций используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. - «Ревматология».

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и 5 тезисов - в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при изучении динамики субпопуляций В-лимфоцитов у больных с системной красной волчанкой. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Динамика субпопуляции В-лимфоцитов у больных системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами / *А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. Н. Александрова, А. П.*

Алексанкин, Е. В. Супоницкая, А. В. Елонаков, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 3. — С. 252–260.

2. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. Н. Александрова, А. П. Алексанкин, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 3. — С. 281–288.

3. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой / А. А. Меснянкина, С. К. Соловьев, Е. А. Асеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 3. — С. 302–309.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от:

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и профилактической медицины Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Коршунова Николая Ивановича, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии Института последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Черных Татьяны Михайловны, доктора медицинских наук, профессора, 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;

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, 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:

- определено, что количественное распределение различных популяций В-клеток у больных системной красной волчанкой (СКВ) отличается от здоровых доноров, где больные СКВ имеют низкое количество переключенных и высокое количество двойных негативных В-клеток памяти, плазмобластов.

- проанализирована связь между количественным распределением различных популяций В-клеток и активностью, длительностью, клинико-иммунологическими параметрами СКВ.

- установлено, что в дебюте СКВ преобладают непереключенные клетки памяти и общая популяция В-лимфоцитов памяти.

- отмечено, что при высокой активности СКВ (SLEDAI-2K >10 баллов) определяется повышенная процентная доля двойных негативных В-клеток и низкое значение наивных В-лимфоцитов по сравнению со средней степенью активности.

- установлена корреляция между наличием активного волчаночного нефрита и высоким количеством двойных негативных В-клеток памяти, плазматических клеток и низким количеством наивных В-лимфоцитов.

- отмечено, что более низкое процентное содержание непереключенных В-лимфоцитов памяти у пациентов с низким титром АНФ, повышенное содержание переключенных В-клеток памяти определяется при низких значениях антител к dsДНК, а низкий уровень С4 компонента комплемента выявляется при высоком количестве плазмобластов.

- проанализированы субпопуляции В-лимфоцитов у пациентов после курса ритуксимаба (РТМ), белимумаба (БЛМ) и комбинированной терапией ритуксимабом и белимумабом.

- установлено, что через 3 месяца после курса ритуксимаба резидуальными клетками являются наивные В-клетки и различные популяции В-клеток памяти.

- определено, что неполная деплеция В-лимфоцитов после введения РТМ отмечается при повышенном базальном количестве плазматических клеток.

- установлено, что начало репопуляции В-клеток после терапии РТМ характеризуется нарастанием непереключенных и переключенных В-клеток памяти, однако через год наблюдения выявляется более низкое процентное количество переключенных В-клеток памяти и общей популяции В-клеток памяти при сравнении с базальными данными.

- отмечено, что терапия БЛМ способствует снижению иммунологических показателей и уменьшению количества плазмобластов и плазматических клеток с 6-го месяца после инициации ГИБП и может оказывать влияние на общее содержание CD19+ В-лимфоцитов и количество наивных В-лимфоцитов.

- определено, что применение комбинированной терапии приводило к более медленной репопуляции В-лимфоцитов, способствовало торможению роста числа плазмобластов и плазматических клеток, поддержанию низких концентраций общей популяции В-клеток памяти и наивных В-лимфоцитов.

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, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине. Для определения субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови применялся метод многоцветной

проточной цитофлуорометрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов.

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

- низкое количество переключенных и высокое содержание двойных негативных В-клеток памяти и плазмобластов может служить маркером для ранней диагностики СКВ.

- дополнительным показателем высокой активности СКВ является повышенное количество двойных негативных В-клеток при одновременном низком содержании наивных В-лимфоцитов.

- оценка количества плазматических клеток до введения РТМ может способствовать подбору дозы препарата с целью достижения полной В-клеточной деплеции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

- достаточное количество включенных пациентов, подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов.

- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica 7,0.

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными.

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
- (тема: № 377 «Регистр пациентов с системной красной волчанкой РЕНЕССАНС», регистрационный номер ГР №АААА-А-18-118022020012-7).

Личный вклад соискателя состоит в том, что изучена и проанализирована литература по теме работы. На основе проведенного анализа сформулированы цели и задачи настоящего исследования, определены основные этапы контроля и объем обследований. Была разработана тематическая карта пациента для первичного и повторного визитов, а также электронная база данных. Автор осуществлял ведение пациентов с СКВ в стационаре и при динамическом наблюдении. Результаты обследования внесены в локальную электронную базу, а также в базу данных VLIPS межнационального регистра пациентов с СКВ Евразийской когорты (РЕНЕССАНС), заполнена первичная документация и тематические карты пациентов. Диссертантом проводился статистический анализ результатов наблюдения, на основе которого сформулированы выводы исследования, определены практические рекомендации. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

На заседании 22.02.2019 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами» представляет собой научно-квалифицированную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить

Меснянкиной Анне Александровне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук (по специальности 14.01.22 – «Ревматология»), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за- 16, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

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

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

22.02.2019

