

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д001.018.01.
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 29.03.2019г.

Защита диссертации Борисовой М.А.
«Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной
терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва – 2019 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 Борисовой Марии Александровны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 29.03.2019г., протокол № 14

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

Е.Л. Насонов

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 17, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 16 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

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

В повестке дня совета защита диссертации Борисовой М.А. на тему «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной

терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А).

Диссертация принята к защите 25.12.2018 г. протокол № 24 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А).

Научный руководитель: Лукина Галина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; по совместительству ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; по совместительству заведующая ревматологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Бабаева Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слово для оглашения документов, имеющих 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 Борисова Мария Александровна, 1987 года рождения. 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 2011 году. В период с 2011-2013 г. проходила обучение в очной клинической ординатуре по специальности «ревматология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». В 2016 г. окончила обучение в очной академической аспирантуре по специальности «Ревматология» при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

Полный текст диссертации размещен на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 12 декабря 2018 года. Заявление от соискателя с просьбой принять документы к защите поступило 17 декабря 2018 г. Был представлен полный объем документов, включая положительный отзыв научного руководителя, сведения об утверждении темы кандидатской диссертации, которая проводилась в рамках большой программы по изучению ревматоидного артрита № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)» (государственный регистрационный номер 0120.145.46.66). Тема кандидатской диссертации была утверждена на заседании ученого совета в 25 февраля 2014 г.,

протокол № 8. Комитет по этике поддержал выполнение этой работы 13 марта 2018г, протокол № 7. В период обучения в аспирантуре, подготовки диссертационного исследования были сданы экзамены кандидатского минимума. Все экзамены кандидатского минимума (английский язык, философия, ревматология, кардиология) сданы на «отлично».

Результаты исследования внедрены в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» и в практику государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы. Акт проверки первичной документации подписан сотрудниками подразделения - заведующей отделением, к.м.н. Шорниковой Н.С. и врачами отделения (к.м.н. Демидовой Н.В., к.м.н. Алексеевой А.В., к.м.н. Муравьевой Н.В). 18 декабря 2018г., протокол № 22 диссертационный совет назначил экспертную комиссию в составе членов диссертационного совета профессора, д.м.н. Муравьева Ю.В., д.м.н. Галушко Е.А., д.м.н. Гордеева А.В. 24.12.2018 представлено положительное заключение о том, что диссертация соответствует шифру специальности, искомой степени кандидата медицинских наук и достаточной полноте изложения материалов диссертации в опубликованных работах и автореферате. Члены экспертной комиссии предложили кандидатуры официальных оппонентов из числа специалистов, которые имеют публикации по теме диссертации. Были предложены кандидатуры д.м.н., профессора, члена корреспондента РАН Алексеевой Екатерины Иосифовны, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой госпитальной терапии Бабаевой Аиды Руфатовны. В качестве ведущей организации эксперты предложили Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кандидаты в официальные оппоненты и ведущая организация дали согласие на участие в работе (представление отзыва и выступление на диссертационном совете). 24 декабря 2018г. было представлено данное заключение и на заседании диссертационного совета 25 декабря 2018г. протокол № 24 были утверждены официальные оппоненты, ведущая организация, утверждена дата защиты диссертации 29 марта 2019г. После чего размещено объявление о защите на сайте ВАК 29.12.2019, сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

(www.rheumatolog.su.) года 26.12.2019. Автореферат был распечатан и разослан по адресам обязательной рассылки и роздан членам диссертационного совета 22.01.2019. Таким образом, Борисова Мария Александровна полностью справилась с теми требованиями, которые предъявляет положение ВАК к соискателям степени кандидата медицинских наук.

Е.Л. Насонов: «Спасибо, Ирина Степановна. Мария Александровна, Вам предоставляется 20 минут на изложение основных тезисов диссертации, пожалуйста». (Борисова М.А. излагает основные положения диссертации)

Е.Л. Насонов: «Спасибо, Мария Александровна. Пожалуйста, кто хотел бы задать вопросы Марии Александровне? Лев Николаевич!»

Л.Н. Денисов: Были ли в Вашем исследовании пациенты с высокой активностью?

М.А. Борисова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, спасибо за вопросы. В исследование включались пациенты с высокой и средней активностью заболевания, большинство пациентов имели высокую активность заболевания. Однако у пациентов с очень высокой активностью заболевания эффект абатацепта не всегда был хорошим. Поэтому при анализе исходных данных в качестве предикторов, маркеров получилось, что желательное назначение абатацепта пациента с умеренной активностью.

Л.Н. Денисов: Всего у 12 пациентов проводили монотерапию абатацептом, в результате только у одного больного был хороший ответ. Целесообразно ли назначение монотерапии?

М.А. Борисова: Да, действительно результаты применения абатацепта в качестве монотерапии были несколько хуже. Основываясь на результатах нашего исследования, мы не рекомендуем применять абатацепт в качестве монотерапии, потому что он показал худшие результаты по сравнению с комбинированной терапией, что было ожидаемо. По данным других исследователей были получены сопоставимые результаты. Возможно, стоит подтвердить полученные данные на большей когорте пациентов.

Л.Н. Денисов: Вы большое внимание уделили цитруллинированному виментину, данный показатель более адекватен по оценке влияния препарата абатацепта, по сравнению с ревматоидным фактором и АЦЦП?

М.А. Борисова: Действительно, по данным нашей работы мы нашли более выраженную связь между наличием АМЦВ и эффективностью абатацепта. У АМЦВ-позитивных пациентов отмечался наилучший эффект применения препарата. Возможно, имеет смысл определять именно этот биомаркер.

Л.Н. Денисов: Поясните, пожалуйста, одну таблицу, у Вас представлены данные по влиянию абатацепта на рентгенологические проявления на 54 пациента до начала исследования и на 27 через год, но группа пациентов была больше.

М.А. Борисова: Нами были оценены все доступные рентгенограммы.

В.Н. Армиджанова: Уважаемая Мария Александровна, у Вас в первой задаче исследования стояло изучения качества жизни по опроснику EQ-5D. Но, к сожалению, в результатах автореферата и выводах это не отражено. Я понимаю, наверное есть большая глава в диссертации. Чтобы бы Вы могли по этому поводу сказать? Может быть, это стоит добавить или убрать из задач исследования, если Вы этого не смотрели. И как Вы рассчитывали этот индекс, хотя бы по индексу и по шкалам, что Вы получили, какие результаты на абатацепте?

М.А. Борисова: Спасибо за вопрос, глубокоуважаемая Вера Николаевна! Да, действительно мы исследовали влияние терапии абатацептом на индекс EQ-5D. Результаты у нас получились достаточно скромные, к 12 мес часть пациентов отмечала, что по-прежнему не может выполнять каких-то действий по данному опроснику. Мы не выносили это отдельно в автореферат, ввиду большого объема полученных результатов. В целом, по опроснику EQ-5D отмечалась положительная динамика, но она была не очень выраженная.

З.С. Алекберова: Мария Александровна Вы пишете, что впервые в России уточнены различия в ответе у «биологически-наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП. Укажите, пожалуйста, какие, именно, различия.

М.А. Борисова: Спасибо за вопрос, глубокоуважаемая Земфира Садулаевна! Действительно, мы не получили достоверных различий в ответе между «биологически-наивными» пациентами и с предшествовавшей неэффективностью ГИБП. Однако, в группе «биологически-наивных» пациентов отмечалась устойчивая тенденция к достижению ремиссии, низкой активности заболевания по всем исследуемым индексам. А по индексу RAPID-3, который включал в себя оценку функционального состояния, мы получили достоверные различия. То есть, «биологически-наивные» пациенты лучше отвечали на лечение абатацептом по сравнению с пациентами с предшествовавшей неэффективностью ГИБП.

Е.Л. Насонов: Спасибо больше. Так, есть еще вопросы? Я думаю, что мы достаточно полно получили информацию по исследованию. Работа

выполнялась у нас в институте и докладывалась очень широко, в том числе и на международном уровне. Поэтому я думаю, что у нас будет возможность обсудить ее чуть позже.

Е.Л. Насонов: Если вопросов больше нет, то мы делаем технический перерыв для вручения членам совета проекта заключения.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется научному руководителю профессору, д.м.н. Лукиной Галине Викторовне.

Г.В. Лукина: Положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Абсолютно с Вами согласны. Слово предоставляется ученому секретарю Дыдыкиной И.С.

И.С. Дыдыкина: Уважаемые коллеги, члены диссертационного совета напомним, что 29.05.18, протокол № 16 на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была проведена первичная экспертиза диссертации. Очень тщательно была проанализирована работа и обсуждены многие вопросы, в том числе те, которые были заданы сегодня. В заключении дается оценка научной новизне, практической значимости, внедрению, полноте изложения, степени достоверности и конкретному участию автора в исследовании. Сделано заключение о том, что диссертационная работа должна быть представлена к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности ревматология. В качестве рецензентов выступали д.м.н., профессор Балабанова Римма Михайловна, которая достаточно принципиально подошла к оценке работы, были сделаны замечания, пожелания, которые в ходе редактирования были учтены. Сатыбалдыев Азамат Махмудович также выступил в роли рецензента по диссертационному исследованию и со свойственной ему тщательностью вычитал весь текст, дал рекомендации, советы. Тем более, что эта работа выполнялась в рамках той большой программы, в которой он непосредственно принимал участие (№ 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)»).

Отзыв ведущей организации мы получили за подписью проректора по науке из Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ведущая организация дала очень подробный отзыв и в том числе сфокусировала свое внимание на практической значимости данного исследования. Отзыв подписан академиком Мазуровым Вадимом Ивановичем и

обсужден непосредственно на кафедре терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда.

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что впервые проведена комплексная оценка терапии абатацептом при ревматоидном артрите, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов. Проанализированы особенности эффекта препарата у разных групп пациентов и подходов к назначению терапии. Достигнуто снижение показателей иммунного воспаления: интерлейкина (ИЛ)-6, интерферон- γ -индуцибельного белка (IP) -10, матричных металлопротеиназ (ММП) 3, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). В работе показано, что наиболее эффективно применение абатацепта у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита по клиническим, лабораторным, ультразвуковым индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (РФ, АЦЦП, АМЦВ). Продемонстрировано влияние абатацепта на ультразвуковые признаки активности заболевания и рентгенологическое прогрессирование. Выявлено достоверное снижение ультразвуковых индексов активности за весь период наблюдения, отсутствие рентгенологического прогрессирования у подавляющего большинства пациентов. Отмечено частое несовпадение клинической, рентгенологической и ультразвуковой ремиссии.

Выводы логичны и соответствуют содержанию диссертационной работы. Практические рекомендации основаны на всестороннем изучении особенностей применения препарата и дают возможность его более эффективного применения в условиях реальной клинической практики.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 1168 от 01 октября 2018 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает

присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Мария Александровна, Вам надо ответить на два вопроса.

М.А. Борисова: Спасибо, глубокоуважаемая Ирина Степановна. По первому вопросу: я считаю, что наиболее эффективным будет применение абатацепта у «биологически-наивных» пациентов с меньшей длительностью ревматоидного артрита, с умеренным повышением острофазовых показателей и позитивных по АМЦВ и АЦЦП. По второму вопросу: в нашем исследовании отмечалось четыре нежелательных явления, которые повлекли отмену терапии абатацептом, которые включали в себя развитие экземы, язвенного стоматита, отека Квинке и инфузионной реакции.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва:

От Жилиева Евгения Валерьевича, доктора медицинских наук, главного врача акционерного общества «Юропиан Медикал Сентер», профессора кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

От Дубикова Александра Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, главный врач «Клиники ревматологии», главный внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Администрации Приморского края.

От Жолобовой Елены Спартаковны, доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

От Марусенко Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»;

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется официальному оппоненту профессору Бабаевой Аиде Руфатовне, д.м.н., главному ревматологу, заведующей кафедрой факультетской терапии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пожалуйста!

А.Р. Бабаева: Зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме) Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, но возникли три вопроса, которые не носят принципиального характера и не умаляют значимости диссертационной работы. Первый вопрос: можно ли на основании полученных Вами результатов выделить отдельно специфический профиль «биологически-наивного» пациента и пациента с неэффективностью ГИБП, которым показано лечение абатацептом? Будет ли этот профиль как-то различаться?

Второй вопрос: какие цитокины, кроме ИЛ-6, могут рассматриваться как предикторы хорошего ответа на абатацепт?

Третий вопрос: как Вы объясняете тот факт, что исходно низкий уровень ФНО-альфа ассоциировался с лучшим ответом на лечение абатацептом. Не является ли это следствием менее тяжелого течения РА у данной категории пациентов?

Вопросы носят уточняющий характер, они не умаляют значимости проведенной работы. В заключении я бы хотел подчеркнуть, что представленная на отзыв диссертационная работа «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», выполненная по руководством профессора, доктора медицинских наук Галины Викторовны Лукиной, является законченной научно-квалификационной работой, которая решает актуальную задачу современной ревматологии по повышению эффективности, оптимизации, персонификации терапии ревматоидного артрита. Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а сама автор, Борисова Мария Александровна, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности ревматология - 14.01.22. Благодарю за внимание.

М.А. Борисова: Глубокоуважаемая Аида Руфатовна выражаю Вам огромную благодарность за проведенный труд, за отзыв, спасибо Вам большое за вопросы. По первому вопросу: в нашей работе «биологически-наивные» пациенты характеризовались меньшей длительностью РА, позитивностью по АЦЦП и РФ, исходно более низкими уровнями СРБ. Обращает внимание, что уровень СРБ в группе «биологически-наивных» пациентов был в два раза ниже

по сравнению с пациентами с предшествовавшей неэффективностью ГИБП. Особенности у пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП не было выявлено. Однако в международном исследовании АСТION проведен многофакторный анализ и наличие более двух блокаторов ФНО- α в анамнезе у пациента ассоциировалось с худшим ответом на терапию абатацептом. По второму вопросу: уровень IP-10 достоверно коррелировал с хорошим эффектом на терапию абатацептом. Однако данные получены на достаточно небольшой выборке и поэтому требуют повторения на большей когорте пациентов. По другим биомаркерам достоверных различий не получено. По последнему вопросу: результаты исследования свидетельствуют, что исходная активность ревматоидного артрита не зависела от концентрации ФНО- α в сыворотке крови. Поэтому пациентов с более низким уровнем этого биомаркера нельзя имели более низкую активность заболевания. Скорее всего здесь имеет место преобладание одних механизмов аутоиммунных над другими (аутоиммунных нарушений над аутовоспалительными).

Е.Л. Насонов: Спасибо большое Аида Руфатовна за исчерпывающий отзыв. Глубокоуважаемые коллеги, второй оппонент, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Алексеева Екатерина Иосифовна отсутствует на заседании по уважительной причине. Пожалуйста, Ирина Степановна зачитайте отзыв.

И.С. Дыдыкина: По поручению председателя диссертационного совета зачитывает полностью отзыв оппонента Алексеевой Е.И. (отзыв прилагается к стенограмме). В заключении отзыва оппонента содержится: диссертационная работа Борисовой Марии Александровны на тему «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», выполненная под руководством профессора, д.м.н. Лукиной Г.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по оптимизации терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов при ревматоидном артрите.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 01.10.2018 г. №1168, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.22 - ревматология. Подпись Алексеевой Е.И. скреплена гербовой печатью. Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации не имеется.

Е.Л. Насонов: Большое спасибо, Ирина Степановна. Пожалуйста, кто хотел бы выступить? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич Каратеев.

Д.Е. Каратеев: Глубокоуважаемый Евгений Львович! Глубокоуважаемая Ирина Степановна, коллеги! Не смотря на то, что я хорошо знаю диссертанта и руководителя, я постараюсь быть объективным. Хотелось бы, чтобы эта работа пошла немножко дальше, были выявлены интересные закономерности, определенные биомаркеры. Такие как, связь низкого уровня ФНО- α с ответом на терапию. Интересно. Подтвержденный факт того, что именно при сохранении умеренной активности заболевания, и при невысокой активности заболевания лучше всего работает конкретный препарат, абатацепт. Несомненно, надо было бы в будущем провести анализ по сравнению с другими препаратами и т.д. Но я понимаю, что в рамках кандидатской диссертации это сделать сложно. Это было бы крайне интересно. Очень добротная, на большом материале сделанная диссертационная работа. Отличается объективным и критичным подходом к собственному материалу, и свою задачу она выполнила. В плане разработки методик персонификации терапии, несомненно, это определенный шаг вперед и ценный шаг. Лабораторные маркеры могли бы войти в обновленный индекс, основанный на мультиплексном анализе. Это хорошая работа, ее надо поддержать.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Дмитрий Евгеньевич! Пожалуйста, кто еще хотел бы выступить? Пожалуйста, Ирина Степановна!

И.С. Дыдыкина: Я бы хотела сказать и о работе, которую выполнила Мария Александровна, и о самой Марии Александровне. Она пришла в наш институт будучи студенткой и, занималась ревматологией, в течение полутора лет до зачисления в ординатуру. Конечно, уже тогда было понятно, что девочка с исключительными, замечательными способностями, с великолепным знанием языка, с высокой самооценкой, с высокой требовательностью к себе. Вышеуказанные качества позволили выполнить данное исследование. Потому что в ходе его выполнения возникали определенные сложности, и они честнейшим образом отражены в этой работе. В том числе, когда мы спрашиваем, где и сколько рентгенограмм, почему было проанализировано недостаточное количество. Вы знаете, это реальная клиническая практика и в рамках реальной клинической практики научное исследование, конечно отличается от рандомизированных контролируемых исследований. Но главный

ответ на вопрос, соответствует ли данная работа искомой степени, а соискатель присуждению степени кандидата медицинских наук? Ответ на этот вопрос получен совершенно однозначный и положительный. Данная работа и Мария Александровна заслуживают присуждения степени кандидата медицинских наук. Потому что сделана честная, тщательно выполненная работа. Работа не была завершена в срок, не потому что Мария Александровна ушла в декрет. Работа была не завершена, потому что, будучи перфекционистом, она ждала, когда будут проставлены все лабораторные показатели, получены результаты. И задержка работы была не по вине Марии Александровны, она бы ее выполнила и написала гораздо раньше, случились организационные проблемы. Но тот результат, который получен, по-видимому, следовало ждать. Потому что наши ожидания, связанные с ролью цитокинов, с оценкой цитокинов они немножечко преувеличены, что и было показано. Я призываю всех голосовать положительно.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Ирина Степановна. Давайте, я сделаю маленькое заключение. Я горячо поддерживаю эту работу. Считаю, что она из лучших выполненных в нашем институте за последние пять лет. Хорошо соответствует традициям нашего института. Выполнена диссертация по клинической иммунологии ревматоидного артрита и как раз здесь очень хорошо сочетаются высокий клинический уровень исследования и очень хорошая лабораторная база, которую мы все вместе добивались в течение последних десятилетий. Не просто какие-то были лабораторные исследования внедрены, а комплекс исследований. В том числе использовались современные методы. Мы пытались получить свой собственный опыт по поводу применения абатацепта, как такового, и по поводу изучения биомаркеров. Что абсолютно соответствует тем трендам, которые были намечены уже после того, как эта работа стала выполняться. Конечно, эти факты по поводу IP-10, чрезвычайно интересны. Потому что мы одни из первых начали изучать, именно в нашем институте, может быть об этом не все знают, роль этого хемокина при ревматоидном артрите. И только после этого появились данные о IP-10 как о биомаркере легочного фиброза при ревматоидном артрите, системной склеродермии. Целый ряд очень интересных аспектов, которые могут быть в дальнейшем на базе тех данных, которые мы получили в связи с абатацептом, вне абатацепта, возможно будет проследить. Конечно, здесь я думаю еще есть возможность в дальнейшем, уже в рамках продолжения Вашей работы проанализировать отдаленные результаты. То есть работы непочатый край, я думаю Галина Викторовна, вы

вместе будете дальше этим всем заниматься. Интересные результаты получены по поводу реальной практики. Я последнее скажу, Вы упоминали проблемы монотерапии. Действительно, есть одна такая работа, где было показано, что монотерапия эффективнее комбинированной терапии. Достаточно странная работа, на нее все ссылаются, которая была сделана в рамках американской базы данных, где они показали эти результаты, которые дальше никто никогда не воспроизводил. Поэтому абсолютно очевидно то, что Вы получили соответствует действительности. Хотя я думаю, что у абатацепта у определенных субтипов есть возможность и для монотерапии с учетом низкой иммуногенности и прочего. Одним словом, заключаю, хорошая защита, поэтому мы можем смело переходить дальше к реализации нашей повестки.

Е.Л. Насонов: Предоставляется заключительное слово соискателю.

Борисова М.А. благодарит присутствующих, научного руководителя, рецензентов и оппонентов за помощь и внимание к работе.

Переходим к выбору счетной комиссии и голосованию. Предлагаю избрать счётную комиссию в составе профессора, д.м.н. Попковой Т.В., профессора, д.м.н. Чичасова Н.В., профессора, д.м.н. Муравьева Ю.В. Возражений нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии профессору, д.м.н. Чичасовой Н.В.

Н.В. Чичасова: Уважаемый коллеги! Счетная комиссия в составе 3 человек (председатель - д.м.н. Чичасова Н.В., члены комиссии - д.м.н. Попкова Т.В., д.м.н., проф. Муравьев Ю.В.) избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Борисовой М.А. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствуют на заседании 17, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 16 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Роздано бюллетеней 17, не розданных бюллетеней 4. Оказалось в урне 17 бюллетеней.

Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Борисовой М.А.: ЗА – 17, 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.

Е.Л. Насонов: По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-17, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Дорогая Мария Александровна, от имени членов ученого совета, от коллектива, присутствующих от всего сердца поздравляю Вас с замечательной защитой и желаю Вам успехов.

Борисова М.А. благодарит членов диссертационного совета, руководство института, научного руководителя и коллег за помощь, возможность подготовить и представить диссертацию к защите. За высокую оценку работы.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 17 человек)
в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показано, что терапия абатацептом приводит к достоверному и стойкому снижению активности РА по всем исследуемым индексам (DAS28, SDAI, CDAI и RAPID3), снижению острофазовых показателей, улучшению функционального состояния и качества жизни с нарастанием эффекта с течением времени.
- установлено, что абатацепт вызывает достоверное клиническое улучшение как у «биологически наивных», так и у пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.
- отмечено, что «биологически наивные» больные достоверно чаще достигали хорошего ответа на лечение по критериям Т. Pincus и соавт. для RAPID3 по сравнению с пациентами с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.
- продемонстрировано преимущество комбинированной терапии абатацептом и метотрексатом по сравнению с монотерапией абатацептом.
- подтверждено, что лечение абатацептом приводило к достоверному снижению показателей иммуновоспалительного процесса: ИЛ-6, IP-10, ММП3. Наблюдалась тенденция к снижению уровней YKL-40 и кальпротектина.
- определено, что снижение уровня РФ, АЦЦП и АМЦВ регистрируется после 6 мес. терапии абатацептом, которое сопровождается сероконверсией по данным аутоантителам, наиболее выраженной по РФ и АМЦВ.
- установлено, что эффективность терапии абатацептом выше при умеренной активности РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки

заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП).

- продемонстрировано, что исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- α отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

- отмечено, что абатацепт достоверно тормозил рентгенологическое прогрессирование у пациентов с РА.

- установлено, что абатацепт приводит к достоверному снижению УЗ индексов активности с 6-го мес. терапии, наиболее ярко выраженному по энергетическому доплеру.

- выявлено неполное совпадение клинической, рентгенологической и УЗ ремиссии.

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. Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17АФ, ФНО- α , VEGF-A, IP-10, YKL-40 и кальпротектина исследовали методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 24 нед.

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

- назначение абатацепта показано больным РА, резистентным к синтетическим базисным препаратам, включая метотрексат. Присоединение абатацепта ассоциируется с достоверным клиническим улучшением у 63% пациентов.

- комплексная оценка эффективности терапии абатацептом, включающая клинический, иммунологический и инструментальный методы, способствует совершенствованию мониторинга активности заболевания и получению более высоких результатов терапии.

- абатацепт рекомендуется применять у пациентов РА с умеренной активностью по клиническим, лабораторным, УЗ индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП).

- при противопоказаниях к назначению синтетических базисных препаратов возможно применение абатацепта в качестве монотерапии.

- терапия абатацептом эффективна как у «биологически наивных», так и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

Оценка достоверности результатов исследования показала:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;
- большой объем клинического материала, использование современных физикальных, расширенных лабораторных, инструментальных методов исследования;
- применение международных диагностических критериев, критериев оценки активности заболевания, позволяют оценить достоверность полученных результатов.
- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica 7,0.
- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.
- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» - (тема №363: «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», регистрационный номер 0120.145.46.66).

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературных данных, посвященных исследуемой проблеме, который представлен в виде литературного обзора. Совместно с научным руководителем в соответствии с целью работы были определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, программа визитов, разработана тематическая карта обследования больных. Автор осуществляла набор материала, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом исследования. Диссертант освоила методику оценки рентгенологической прогрессии РА по методу Sharp в модификации van der Heijde; разработала специальную электронную базу для ввода данных, в которую внесены все полученные результаты и сведения. Результаты исследования были обобщены и проанализированы автором. Выполнена статистическая обработка материала. При проведении статистического анализа использованы методы параметрической и непараметрической статистики. По результатам работы сформулированы научные положения, выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного

исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения. Соискатель самостоятельно апробировал результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

На заседании 29.03.2019 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» представляет собой научно-квалификационную 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, от 01.10.2018 №1168 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Борисовой Марии 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- 17, 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

29.03.2019

