

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01

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

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 19 марта 2021 г., № 3

О присуждении Шаяхметовой Рушане Ульфатовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РNP)» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 20.11.2020 г., протокол № 19, 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 Шаяхметова Рушана Ульфатовна, 1990 года рождения, в 2014 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2019 г. окончила обучение в очной академической аспирантуре. Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-

исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А). Присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель - исследователь».

Работает младшим научным сотрудником в лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

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

Научный руководитель – Ананьева Лидия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Официальные оппоненты:

Моисеев Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Коршуновым Николаем Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, что диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – изучена подгруппа больных ССД, у которых не выявляются специфические для ССД антиядерные антитела, но присутствуют антитела к рибонуклеопротеинам (а-U1РНП).

На основании полученных данных детально описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП и показаны отличия от других форм ССД, состоящие в превалировании проявлений воспалительного характера над сосудистыми и фиброзирующими процессами, в профиле аутоиммунных нарушений и частоте отдельных клинических проявлений. Автором впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям СЗСТ (R. Kasukawa и соавторы, 1987). Кроме того, впервые определен особый иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1 (класс II) больных ССД российской популяции, позитивных по анти-U1РНП, подтверждающий правомочность выделения нового фенотипа ССД.

Результаты и выводы диссертационной работы Шаяхметовой Р.У. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения. Полученные данные могут использоваться в практике ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей.

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, от 01.10.2018 № 1168, 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 12 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 оригинальные статьи, 1 литературный обзор, 1 лекция в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 7 тезисов в журналах и материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Современная ревматология. — 2020. — № 1. — С. 49-56.

2. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Научно-практическая ревматология. — 2019. — № 5. — С. 539-544.

3. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова, М.В.

Черкасова, Р.Т. Алекперов // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 1. — С. 48-54.

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от:

Аксеновой Анжелины Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей учебной частью кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сайковского Романа Станиславовича, кандидата медицинских наук, заведующего ревматологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

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

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна и практическая значимость.

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:

- определена частота анти-U1РНП среди больных системной склеродермией (ССД) в российской популяции, которая составила 19,7%,

- установлено, что выявленные в дебюте анти-U1РНП сохраняются повышенными на протяжении заболевания у 75% больных, при этом высоким значениям анти-U1РНП в дебюте соответствовали высокие уровни показателя в последующие годы ($r=0,4$, $p<0,05$).

- показано, что больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП в большинстве имеют лимитированную форму заболевания с незначительными и ограниченными кожными изменениями, по сравнению с другими фенотипами в исследуемой группе чаще встречался отек кистей, а склеродактилия — достоверно реже ($p<0,03$);

- выявлено, что больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, имеют частое поражение опорно-двигательного аппарата воспалительного характера, которое является доминирующей чертой, и в группах сравнения встречается достоверно реже ($p=0,001$).

- установлено, что аналогично больным, позитивным по анти-Sc1-70, у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП, часто встречалось поражение внутренних органов, в первую очередь интерстициальные пневмонии.

- выявлено, что больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, имеют сочетание с синдромом Шегрена (СШ) в 33% случаях при умеренной или незначительной выраженности его клинических проявлений,

- установлено, что наряду с устойчиво высоким уровнем АНФ, у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, определялся широкий спектр других аутоантител, включавший РФ (31%) и анти-Ro (38%) в высоких титрах и анти-ДНК (42%) в низких титрах, а сочетания со склеродермическими аутоантителами встречались редко (11%),

- выявлено, что при иммуногенетическом типировании больных, позитивных по анти-U1РНП и позитивных по анти-Sc170, имеются

статистически значимые различия в распределении аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 между сравниваемыми группами.

Результаты диссертации обосновывают возможность выделения больных с гиперпродукцией анти-U1РНП в отдельный клинико-иммунологический фенотип ССД и необходимость дальнейшего изучения данной подгруппы больных ССД.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в России была детально описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП и показаны отличия от других форм ССД, состоящие в превалировании проявлений воспалительного характера над сосудистыми и фиброзирующими процессами, в профиле аутоиммунных нарушений и частоте отдельных клинических проявлений. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, впервые выявлено частое сочетание с синдромом Шегрена (в 33% случаев). Впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям СЗСТ (R. Kasukawa и соавторы, 1987).

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.

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

- результаты исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, в частности, использование модифицированного алгоритма ведения больных ССД. Автором продемонстрирована важность определения помимо рекомендованных АНФ и основных ССД-специфических аутоантител, еще и анти-U1РНП, у больных с подозрением на ССД и наличием триады — феномена Рейно (1), отека кистей (2) и поражения ОДА (3) воспалительного характера (артралгии в суставах кистей с утренней

скованностью или артритами, или миозитом). При выявлении анти-U1РНП, кроме стандартных инструментальных методов исследования (функциональные легочные тесты, МСКТ ОГК, ЭГДС, ЭКГ, ЭхоКГ), таким больным необходимо дополнительно проводить оценку мышечной системы, определение мышечных ферментов и обследование на СШ

- материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

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

- достаточное количество включенных пациентов (n=180), 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.

- 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», в рамках научной темы № 364 «Фармакотерапия прогрессирующего системного склероза» и № 383 «Интерстициальное поражение легких при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях» (0514-2014-0026).

Личный вклад автора состоит в осуществлении анализа данных, на основе которых был подготовлен и опубликован литературный обзор. Диссертант принимала участие в разработке тематических карт пациента с ССД, позитивного по анти-U1РНП. Согласно поставленным задачам автором сформирована электронная база данных, куда внесены пациенты основной и контрольных групп. Автор лично осуществляла ведение пациентов с ССД в стационаре, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием), а также работала с медицинской документацией. Диссертант самостоятельно проводила физикальное обследование, в том числе оценку поражения кожи (кожный счет), мышечной слабости с использованием мануального мышечного тестирования (ММТ8), индекса активности и тяжести заболевания, а также принимала участие в постановке иммунологических тестов. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

На заседании 19.03.2021 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)» 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 Шаяхметовой Рушане Ульфатовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

