

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 19.03.2021 г.

Защита диссертации Шаяхметовой Р.У.

«Клинико-иммунологическая характеристика больных системной
склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину
(АНТИ-U1РNP)»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва - 2021г.

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 Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 19.03.2021г., протокол № 3

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

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

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

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	Эрдес Ш.	д.м.н.	14.01.22
4	Алекберова З.С.	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	Жиляев Е.В.	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 Шаяхметов Р.У. на тему: «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-UIРНП)», 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» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а), в лаборатории микроциркуляции и воспаления.

Диссертация принята к защите 20.11.2020, протокол № 19, 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 34А).

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

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 Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» 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 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). Полный текст кандидатской диссертации был размещён на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 13 июля 2020 г, а 8 сентября 2020 г были представлены в совет заявление и документы соискателя в соответствии с требованиями высшей аттестационной комиссии (ВАК),

положительный отзыв научного руководителя, заверенные копии об образовании и сдаче экзаменов кандидатского минимума.

Тема настоящей диссертации была утверждена на Учёном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 20 декабря 2016 г., протокол № 30. Проведение Исследования одобрено локальным этическим комитетом 08.06.2017 г., протокол №14. Экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета была избрана 23.09.2020, протокол № 18 в составе доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора Балабановой Риммы Михайловны, доктора медицинских наук, профессора Соловьева Сергея Константиновича. 09.11.2020 эксперты подготовили и представили в совет положительное заключение о соответствии диссертации искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология. Отметили достаточную полноту изложения материалов диссертации в автореферате, в научной печати и рекомендовали принять диссертацию к защите. Были предложены в качестве оппонентов кандидатуры: Моисеева Сергея Валентиновича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего 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 и Шостак Надежды Александровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей 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.

В качестве ведущего учреждения предложено Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и основывался компетентностью специалистов в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации получено, сведения представлены и заверены по месту основной работы.

На заседании диссертационного совета 20.11.2020, протокол № 19, оппоненты и ведущая организация были утверждены, назначена дата защиты на 19.03.2021. Соискателю дано разрешение на передачу автореферата в типографию для печати и последующей рассылки по обязательным адресам, а также членам диссертационного совета, которая была осуществлена 24.12.2020. Объявление о защите размещено на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 27 ноября 2020 г., на сайте ВАК 01 декабря 2020 г. Таким образом, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, гости, у нас выполнены все требования, которые предъявляет ВАК на этапе подготовки к защите диссертации.

Е.Л. Насонов: спасибо, Ирина Степановна. Слово для доклада предоставляется соискателю. (Шаяхметова Р.У. излагает основные положения диссертации)

Е.Л. Насонов: спасибо, Рушана Ульфатовна, за доклад. Пожалуйста, кто хотел бы задать вопросы?

Л.Н. Денисов: Спасибо большое за интересный материал и работу. Скажите, пожалуйста, были ли существенные отличия в терапии в основной

группе и группах сравнения? Особенно интересно какие дозы глюкокортикостероидов назначали пациентам основной группы в начале исследования и в последующем? Второй вопрос, какова была частота поражения почек в основной группе и группах сравнения?

Р.У. Шаяхметова: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, благодарю Вас за вопрос. Подходы к терапии осуществлялись согласно существующими рекомендациями по лечению ССД. Пациенты основной группы получали в среднем метилпреднизолон 8 мг, реже 12 мг. Причиной назначения более высоких доз, чем в группах сравнения, было более частое поражение опорно-двигательного аппарата – наличие поражения суставов и мышц, а также подострое течение в дебюте заболевания. Из полученного опыта пациенты, которым исходно назначались большие дозы глюкокортикоидов имели более благоприятное течение заболевания, а пациенты, которым назначались низкие дозы глюкокортикоидов, могли обостриться и развить новые проявления. Отвечая на Ваш второй вопрос, могу сказать, что не было выявлено ни одного случая склеродермической почки в основной группе и группе позитивной по АЦА. Выявлен единичный случай склеродермической почки в группе позитивной по анти-Sc170. Данный факт является важным, так как, учитывая отсутствие поражения почек в основной изучаемой группе, при необходимости назначение более высоких доз глюкокортикоидов может осуществляться с относительной безопасностью.

Е.В. Жилев: У вас была подгруппа больных, у которых в динамике анти-U1РНП не выявлялись. Скажите пожалуйста, были ли у этих больных клинические отличия от больных, у которых титр анти-U1РНП сохранялся или нарастал?

Р.У. Шаяхметова: Глубокоуважаемый Евгений Валерьевич, благодарю Вас за вопрос. Действительно были пациенты, у которых исчезали анти-U1РНП в динамике. Эти больные имели исходный низкий титр анти-U1РНП, низкую

активность и более благоприятное течение заболевания. В отношении клинических проявлений они не отличались, но именно течение заболевания было «мягким».

Р.М. Балабанова: В продолжение обсуждения предыдущих вопросов касаясь пациентов с исчезновением анти-U1РНП, скажите пожалуйста, эти пациенты находились на какой-то терапии или сероконверсия происходила самопроизвольно?

Р.У.Шаяхметова: Глубокоуважаемая Римма Михайловна, благодарю Вас за вопрос. Эта группа пациентов очень интересна и требует дальнейшего изучения. При оценке нашей группы достоверно значимых отличий между пациентами с сероконверсией и без выявлено не было, пациенты имели схожие клинические проявления и получали одинаковую терапию. Не было выявлено никаких ассоциаций ни с активностью заболевания, ни с получаемой терапией.

З.С. Алекберова: В целях исследования вы указываете изучение фенотипа ССД, в выводах как это звучит? Сформулируйте какие фенотипы вы выделили?

Р.У.Шаяхметова: Глубокоуважаемая Земфира Садуллаевна, благодарю Вас за вопрос. Нами изучались хорошо известные фенотипы ССД позитивные по анти-Sc170, АЦА и менее изученная группа больных позитивная по анти-U1РНП. Как я себе представляю, деление этих пациентов на фенотипы: анти-Sc170+ фенотип, в котором преобладают фиброзные изменения, АЦА+ фенотип, в котором преобладают сосудистые изменения и анти-U1РНП+ фенотип, в котором преобладают воспалительные изменения.

Ю.В. Муравьев: Уважаемая Рушана Ульфатовна, в автореферате в разделе конкретное участие автора указано, что автором оценивался кожный счет, слабость по ММТ8, индекс активности и тяжести, но не один из этих параметров не отражен в последующем в таблицах автореферата, с чем это связано? Второй вопрос касается таблиц 2 и 6, которые повторяют одни и те же данные за исключение сокращений СИРЗ и ИВРЗ, это одни и те же понятия?

Р.У.Шаяхметова: Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, благодарю Вас за вопросы. Перечисленные показатели не включались в автореферат, чтобы не перегружать таблицы, так как данные параметры не имели высокой значимости. В полном тексте диссертации все параметры включены в полном объеме, а в тексте автореферата они вошли в состав общих характеристик – поражение кожи, поражение суставов, поражение мышц и т.д. Отвечая на ваш второй вопрос, в данном случае произошла опечатка, таблицы дублируются. СИРЗ и ИВРЗ в данном случае это одна и та же информация.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое за ответы. Нам необходимо сделать технический перерыв. В течение перерыва вы получите проекты заключения диссертационного совета. Прошу ознакомиться и, при необходимости, внести замечания, дополнения.

Е.Л. Насонов: Думаю, мы можем двигаться дальше. Слово предоставляется научному руководителю – Ананьевой Лидии Петровне

Л.П.Ананьева: Доктор Шаяхметова Рушана Ульфатовна пришла в наш Институт в ординатуру и во время учебы проявила большой интерес к изучению системных ревматических заболеваний, в особенности, ССД, и, в частности, изучению темы аутоиммунитета. Предварительно изучив данную тему, Рушана Ульфатовна успешно продолжила свою работу в аспирантуре. В процессе выполнения научной работы с точки зрения организации, исполнительности и творческого подхода все можно оценить по высшему баллу. Рушана Ульфатовна работает хорошо, сочетает в себе качества и замечательного доктора, и творческого научного сотрудника. Я думаю, мы подготовили великолепного врача и перспективного научного сотрудника, который может работать по разным направлениям, хотя у Рушаны Ульфатовны по-прежнему остается интерес к вопросам аутоиммунитета. Официальный положительный отзыв передан в диссертационный совет.

Е.Л. Насонов: Большое спасибо. Слово предоставляется секретарю диссертационного совета.

И.С. Дыдыкина: 28.11.2019 г. было подготовлено заключение по первичной экспертизе диссертации, первичная экспертиза проводилась на заседании ученого совета нашего института. Присутствующие члены диссертационного совета хорошо помнят, что работа вызвала большой интерес и много вопросов. Было отмечено, что работа завершена и может быть представлена на соискание степени кандидата медицинских наук, потому что удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В качестве рецензентов по исследованию выступили: научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии, кандидат медицинских наук Кондратьева Любовь Валерьевна, и заведующей лабораторией функциональной диагностики, кандидат медицинских наук Волков Александр Витальевич. Они сделали замечания, которые были учтены при окончательном оформлении диссертации.

Ведущая организация «Ярославский государственный медицинский университет» в своем официальном отзыве отметила не только актуальность исследования, но и значимость полученных результатов для развития медицинской науки и практики. Практическая значимость работы заключается в улучшении диагностики разных вариантов ССД, в частности, в выделении фенотипа с позитивностью по анти-U1РНП, а также в оптимизации лечебной тактики. Полученные результаты позволяют повысить уровень медицинского контроля за больными ССД. Внедрение разработанных рекомендаций и предложений по динамическому наблюдению будут способствовать достижению оптимального врачебного контроля за данной категорией больных. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы и их реализации четко сформулированы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, также сформулирована и

обозначена в соответствии со структурой работы. В заключении говорится: существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. В ходе прочтения работы возникли вопросы, которые не влияют на положительную оценку работы: 1. Какого влияние частого сочетания с синдромом Шегрена у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РNP на течение заболевания? Были ли в вашей группе больные, у которых развилось лимфопролиферативное заболевание? 2. Почему для оценки соответствия данной группы больных ССД критериям смешанного заболевания соединительной ткани были выбраны критерии R. Kasukawa и соавторы (1987)? Соискателю необходимо дать ответы на эти вопросы.

Р.У.Шаяхметова: Отвечая на первый вопрос, у большинства изучаемых нами пациентов синдром Шегрена характеризовался маловыраженными клиническими проявлениями, этим больным назначалась стандартная терапия принятая для лечения ССД. Наличие синдрома Шегрена не влияло на тактику ведения. Среди пациентов, включенных в наше исследование лимфопролиферативных заболеваний, не выявлялось. Однако мне известно, что в 2020 нашими коллегами была опубликована статья, посвящённая болезни Шегрена, ССД и злокачественным гематологическим проявлениям. В ней описано 13 больных с болезнью Шегрена, ССД и различными лимфопролиферативными проявлениями. Следует отметить, что пациенты в данном исследовании были собраны за 20 лет, а следовательно, такие пациенты встречаются редко. Авторы упоминают, что именно наличие болезни Шегрена было определяющим фактором риска развития лимфопролиферативного заболевания. Отвечая на второй вопрос, нами были выбраны критерии R. Kasukawa и соавторы (1987), так как при оценке различных критериев смешанного заболевания соединительной ткани Capelli и соавт. было показано, что критерии Kasukawa имеют наибольшая чувствительность.

И.С. Дыдыкина: Спасибо большое за ответы. В заключении Ведущая организация считает, что диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Ананьевой Лидии Петровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, а именно обосновано выделение фенотипа ССД, позитивного по анти-U1РНП, позволяющее оптимизировать диагностику и терапию заболевания, что имеет существенное значение для ревматологии. По актуальности, методологическому уровню исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Шаяхметовой Р.У. полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от: Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ, главного внештатного ревматолога Дальневосточного федерального округа; Аксеновой Ангелины Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей учебной частью кафедры факультетской терапии им. академика А.И.

Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Сайковского Романа Станиславовича, кандидата медицинских наук, заведующего ревматологическим отделением ФНКЦ ФМБА России.

В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень. Вопросов и замечаний нет.

Е.Л. Насонов: Спасибо, Ирина Степановна. Слово предоставляется официальному оппоненту профессору, доктору медицинских наук Моисееву С.В.

С.В.Моисеев: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации:

1. Что послужило причиной назначения анти-В-клеточной терапии? Отличались ли эти пациенты от общей группы?

2. Известно, что присутствие анти-U1РНП ассоциируется с чертами разных — системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), поли- и дерматомиозита (ПМ/ДМ). Оценивалось ли соответствие больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, критериям данных патологий?

3. В работе проведено иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 у больных, позитивных по анти-U1РНП и позитивных по анти-Sc170. Почему для сравнения была выбрана группа больных ССД, позитивных по анти-Sc170? Проводился ли сравнение с больными с гиперпродукцией АЦА?

Р.У.Шаяхметова: Глубокоуважаемый Сергей Валентинович, благодарю за вопросы. Ритуксимаб назначался пациентам с высокой активностью, быстро прогрессирующим течением заболевания и быстрым присоединением патологии внутренних органов. Это группа пациентов отличалась частым подострым течением заболевания, интерстициальным поражением легких и в половине

случаев наличием перекрестного синдрома. Отвечая на Ваш второй вопрос, можем сказать, что отдельной задачи по оценке критериев СКВ, РА и ПМ/ДМ не было, но при включении в исследование, мы обязательно исключали наличие у пациента другого системного заболевания помимо ССД. В случае удовлетворения критериям двух заболеваний, таким пациентам устанавливался диагноз перекрестного синдрома. Среди исследуемой группы таких пациентов было 27, большинство из них с РА и СКВ. Отвечая на Ваш третий вопрос, для сравнения при иммуногенетическом типировании аллелей гена HLA-DRB1, были выбраны пациенты, позитивные по анти-Sc170, по техническим причинам. На момент исследования могло быть проведено сравнение только с одной группой. Набор материала продолжался далее, и мы планируем проведение сравнительного анализа с больными с гиперпродукцией АЦА в будущем.

С.В.Мусеев: Спасибо большое за ответы. Таким образом, диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ананьевой Лидии Петровны, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющую большое значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор

диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

Е.Л. Насонов: Спасибо, Сергей Валентинович. Слово предоставляется секретарю диссертационного совета.

И.С. Дыдыкина: Официальный оппонент доктор медицинских наук, профессор Шостак Н.А. отсутствует по уважительной причине, отзыв передан в диссертационный совет своевременно и размещен на сайте института ревматологии и на сайте ВАК. И.С. Дыдыкина зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). В заключении оппонента указано, что диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РNP)», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, и имеет важное значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

Е.Л. Насонов: спасибо большое, мы переходим к заключительной части. Пожалуйста, кто хотел бы выступить из членов ученого совета.

Р.М. Балабанова: За период более 50 лет произошли существенные изменения в понимании патогенеза заболевания и в клинической характеристике больных. В 70-ые годы это были преимущественно пациенты с диффузным поражением кожи, тяжелыми органными поражениями, склеродермической почкой. Описанный Рушаной Ульфатовной клинический фенотип с более благоприятным течением, без тяжелых выраженных поражений кожи и внутренних органов требует других подходов к терапии. Такие работы, которые выделяют особые типы ССД, очень важны. Остается интерес к изучению упомянутых пациентов с ССД и синдромом Шегрена в сочетании с лимфопролиферативными заболеваниями, которые, несомненно, требуют особого подхода к ведению. Потому как соискатель изложил материалы работы, и как она отвечала на вопросы, я считаю, что это человек, который является не только прекрасным врачом, знающим своих пациентов, но и достойным научным сотрудником. В целом я высоко оцениваю данную работу.

Е.Л. Насонов: Мы, действительно, много раз полноценно обсуждали эту работу, в том числе во время проходящей сейчас школы В.А.Насоновой. Я хочу напомнить всем об огромном вкладе Валентины Александровны Насоновой и профессора Гусевой Натальи Гавриловны в изучение ССД. У меня есть предложение для вас, Лидия Петровна, и для ваших учеников. Я помню диссертацию посвященную СКВ с синдромами Шегрена и Рейно. Тогда не было готовых тест-систем и использовались тест системы лично изготовленные профессором А.И Сперанским. На основании этого исследования была выделена РНП позитивная группа больных. Сейчас есть уникальная возможность продолжить исследование с использованием современных тест систем. Конечно же я поддерживаю работу Шаяхметовой Р.У. Параллельно сейчас проводится не менее интересная работа, посвященная Болезни Шегрена и антицентромерным антителам. Дальнейшее изучение этих проблем представляется крайне важным и

актуальным. Я поддерживаю и высоко положительно оцениваю работу соискателя.

Е.Л. Насонов: Пожалуйста, Рушана Ульфатовна, если вы в плане дискуссии хотите сказать какие-то слова, можете воспользоваться этим правом в своем заключительном слове.

Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения). Она благодарит диссертационный совет за внимание к работе, интересные вопросы и дискуссию, а также выражает благодарность научному руководителю и коллегам за помощь в выполнении диссертации.

Е.Л. Насонов: Переходим к голосованию. Предлагаю избрать счетную комиссию в составе д.м.н. Амирджанова В.Н., д.м.н. Попкову Т.В., д.м.н. Соловьева С.К.. Другие предложения есть? Голосуем. Состав комиссии утвержден единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Амирджановой В.Н.

Амирджанова В.Н.: уважаемый президиум, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек Амирджанова В.Н., Попковой Т.В., Соловьева С.К. избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствуют на заседании 17 человек, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемому профилю - 16. Роздано бюллетеней 17, не розданных 4, оказалось в урне 17 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Шаяхметовой Р.У.: ЗА - 16, ПРОТИВ - 1, недействительных бюллетеней - нет.

Е.Л. Насонов: Решение счетной комиссии поддерживаем? За, против, воздержавшиеся? Принято единогласно.

Е.Л. Насонов: Рушана Ульфатовна, от всего сердца поздравляем Вас, желаем Вам успехов!

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.

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

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-Scl-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-Scl70, 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-U1РNP, 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 артриты, или миозит). При выявлении анти-U1РNP, 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-U1RNP*. 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-У1РНП)» 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».

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

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
д.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



19.03.2021г.