

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 18.06.2021 г.

Защита диссертации Папичева Е. В.

«Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных
ревматоидным артритом»,

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 Папичева Евгения Васильевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 18.06.2021г., протокол № 8

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 14, в том числе 13 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	Эрдес Ш.	д.м.н.	14.01.22
3	Дыдыкина И. С. ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
5	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
6	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
7	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
8	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
9	Жиляев Е.В.	д.м.н.	14.01.22
10	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
11	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
12	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
13	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
14	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22

В повестке дня совета защита диссертации Папичева Е.В. на тему:

«Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «ревматология».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» (400138, г. Волгоград, улица им. Землячки, д. 76, к.2), в лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов.

Диссертация принята к защите 06.04.2021, протокол № 5, 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 Заводовский Борис Валерьевич, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (400138 г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2).

Официальные оппоненты:

Никитина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гайдукова Инна Зурабиевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и

качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» 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, 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 Папичев Евгений Васильевич, 1991 года рождения, в 2014 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело», диплом с отличием. В 2017 г. окончил обучение в очной ординатуре по специальности «ревматология» при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского» (400138 г. Волгоград, ул. им. Землячки 76, к. 2). С 2017 г. работает младшим научным сотрудником лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов и врачом-ревматологом в консультативно-диагностическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». Соискатель имеет 75 публикаций, в качестве основного автора и соавтора, является соавтором патента. По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 6 в журналах рекомендованных

ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертационной работы. Полный текст кандидатской диссертации был размещён на сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 19 февраля 2021 г, а 05 марта 2021 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 клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» 31 октября 2017 г., протокол № 8. Проведение Исследования одобрено локальным этическим комитетом 03.10.2017 г., протокол №1. Экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета была избрана 16.03.2021, протокол № 2 в составе доктора медицинских наук, профессора Чичасовой Натальи Владимировны, доктора медицинских наук Галушко Елены Андреевны, доктора медицинских наук Амирджановой Веры Николаевны. 31.03.2021 г. 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: Гайдуковой Инны Зурабиевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»» Министерства здравоохранения Российской Федерации и

Никитиной Натальи Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» 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 06.04.2021, протокол № 5, оппоненты и ведущая организация были утверждены, назначена дата защиты на 18.06.2021 г. Соискателю дано разрешение на передачу автореферата в типографию для печати и последующей рассылки по обязательным адресам, а также членам диссертационного совета, которая была осуществлена 21.04.2021 г. Объявление о защите размещено на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.su) 07 апреля 2021 г., на сайте ВАК 09 апреля 2021 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. (Папичев Е.В. излагает основные положения диссертации)

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

Л.Н. Денисов: Спасибо большое за интересный материал и работу. Скажите, пожалуйста, изучался ли Вами уровень фетуина-А при других заболеваниях, в частности остеоартрите, остеопорозе и других нозологиях? Второй вопрос, изучалось ли изменение уровня фетуина-А в зависимости от проводимой терапии? Третий вопрос, где в практике используется предложенная в Вашем исследовании методика определения сывороточного уровня фетуина-А? Какие перспективы в использовании данного метода при ревматоидном артрите вы видите? Четвертый вопрос, сколько стоит определение сывороточного уровня фетуина-А, и какое место оно может занять в клинической практике в будущем?

Е.В. Папичев: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, благодарю Вас за вопросы. В рамках нашего исследования мы не производили определение сывороточного уровня фетуина-А у пациентов с другими нозологиями. Однако по данным литературы, имеются данные об обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем фетуина-А и активностью остеоартроза. Также имеются данные о взаимосвязи уровня фетуина-А с показателями минеральной плотности костной ткани. Кроме того, недавно была опубликована работа, в которой оценивалось изменение уровня фетуина-А у больных псориатическим артритом в ответ на лечение устекинумабом, где было продемонстрировано повышение уровня фетуина-А при снижении степени активности артрита. В нашей работе не было выявлено взаимосвязи между сывороточным уровнем фетуина-А и принимаемой пациентом базисной терапией. Однако, мы выявили взаимосвязь между кумулятивной дозой глюкокортикоидов и сывороточным уровнем фетуина-А, что соотносится с данными других авторов. В то же время,

как в группе пациентов принимавших глюкокортикоиды, так и никогда не принимавших, сохранялась обратная корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А с активностью ревматоидного артрита. Коммерческий набор BioVendor для определения уровня фетуина-А имеет регистрационное удостоверение для его использования в клинической практике. Мы внедрили методику определения сывороточного уровня фетуина-А в работу Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №25, г. Волгограда для оценки активности и коррекции проводимой терапии у пациентов с ревматоидным артритом. Использование фетуина-А может помочь в выявлении тех групп пациентов с высокой активностью болезни, где могут быть затруднения с определением активности принятыми в клинической практике индексами. Стоимость набора на момент его приобретения соответствовала таковой набору для определения уровня антител к циклическим цитруллинированным пептидам. Вероятно, стоимость его определения будет сопоставима с данным анализом.

Д.Е. Каратеев: Ваше исследование было одномоментным и не оценивало динамику уровня фетуина-А в ответ на проводимую терапию. Как вы оцениваете изменение уровня фетуина-А во времени при коррекции проводимой терапии? Второй вопрос, в целях исследования у вас указана возможность для использования фетуина-А в лабораторной диагностике ревматоидного артрита. Насколько эта формулировка соответствует полученным результатам и сделанным выводам? Оценивалось ли Вами влияние других факторов на уровень фетуина-А и не могли ли они сказаться на полученных результатах?

Е.В. Папичев: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, благодарю Вас за вопросы. В нашей работе мы определяли конкретный фенотип пациента в зависимости от уровня фетуина-А и проводился корреляционный анализ для получения представления о взаимосвязи активности заболевания с изучаемым показателем. По данным литературы, уровень фетуина-А повышается в ответ на

интенсификацию проводимой терапии и снижение степени активности артрита. Под использованием фетуина-А в лабораторной диагностике ревматоидного артрита мы подразумевали не способ диагностики заболевания, а дополнительный лабораторный метод исследования, способствующий совершенствованию ведения пациентов. В нашей работе не было выявлено взаимосвязи с ИМТ, возрастом и уровнем фетуина-А. Также, не было выявлено взаимосвязи с индексом НОМА-IR, хотя, по данным литературы, среди пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, данная взаимосвязь определялась. Одним из критериев исключения из исследования было наличие сахарного диабета 2 типа, что могло способствовать такому результату. В литературе имеются данные о прямой корреляции между количеством свободных жиров в диете и сывороточным уровнем фетуина-А у здоровых лиц. Известно, что богатая жирами пища приводит к повышению воспалительной активности в печеночной ткани, что и может влиять на уровень фетуина-А. Однако, по нашим данным, наличие изменений в печеночной ткани не ассоциировалось с уровнем фетуина-А, что можно объяснить наличием системного воспалительного процесса в результате ревматоидного артрита.

Ю.В. Муравьев: У меня будет тоже несколько вопросов. Первый вопрос, почему возраст пациентов указанный в автореферате не совпадает с таковым в Вашей публикации в журнале «Научно-практическая ревматология» и почему в критериях включения в статье возраст пациентов указан до 90 лет, а в автореферате до 75 лет? Второй вопрос, по ходу текста работы вы используете формулировки «практически здоровые лица», «условно здоровые лица», «доноры» - это одна и та же группа пациентов? Третий вопрос, в таблице 1 вы указали «суставная форма». Что вы подразумеваете под этим термином? Четвертый вопрос, по данным Вашей работы около 70% имеют умеренную и высокую степень активности заболевания. Насколько это соотносится с принципом лечения пациентов Т2Т?

Е.В. Папичев: Глубокоуважаемый Юрий Владимирович, благодарю Вас за вопросы. В статье и в автореферате использовались разные методы отражения возраст – медиана и средняя арифметическая, в связи с чем, эти значения и различались. Нами было решено сократить возраст в критериях включения до 75 лет, так как в нашей работе не было пациентов старше данного возраста. «Практические здоровые лица», «условно здоровые лица» и «доноры» это одна группа пациентов. Мы использовали разные термины, чтобы избежать тавтологии. В таблице 1 представлена характеристика пациентов и средний уровень фетуина-А. Согласно клиническим рекомендациям отдельно выделяются внесуставные проявления заболевания. Для удобства представления данных, пациентов без внесуставных проявлений заболевания мы отнесли в группу «суставная форма». Высокий процент пациентов с умеренной и высокой степенью активности обусловлен рядом факторов. В первую очередь это низкая комплаентность больных, так как менее 50% пациентов соблюдают рекомендации врачей. Эти данные подтверждают результаты исследований и обзоров, где подчеркивается, что процент пациентов в ремиссии составляет менее 25%.

Ю.В. Муравьев: Позвольте еще уточнить. В таблице 1 средний уровень фетуина-А для функционального класса IV у Вас указан 630 мкг/мл, когда нормальное значение уровня фетуина-А Вы отсчитываете от 655 мкг/мл и выше. Получается, что по всем остальным показателям среди пациентов с ревматоидным артритом у Вас нормальное значение фетуина-А?

Е.В. Папичев: Благодарю Вас за вопрос. В таблице 1 производился межгрупповой анализ достоверности различий именно среднего уровня фетуина-А для клинико-иммунологических проявлений ревматоидного артрита от среднего уровня фетуина-А в группе условно здоровых лиц, который в данной группе равнялся 812 мкг/мл. Поэтому средний уровень для показателя может попадать в пределы рассчитанных нами нормальных значений. В таблице 2 мы

проводили уже внутригрупповой анализ, где всех пациентов с ревматоидным артритом разделили на 2 группы в зависимости от уровня фетуина-А. И по данным внутригруппового анализа, для пациентов с пониженным уровнем фетуина-А характерны позитивность по АЦЦП, более высокая степень активности, большая рентгеновская стадия, функциональный класс и наличие осложнений.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое за ответы. Если больше нет вопросов, 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 – Заводовскому Борису Валерьевичу

Б.В. Заводовский (выступление дистанционно, в рамках видео-конференции): Глубокоуважаемый Евгений Львович, Ирина Степановна, члены диссертационного совета, коллеги. Позвольте выразить благодарность за возможность представить диссертационную работу, подготовленную в нашем научно-исследовательском институте в ведущей организации, занимающейся вопросами ревматологии в стране. Официальный отзыв передан в диссертационный совет. Он положительный. Доктор Папичев Евгений Васильевич представитель уважаемой в Волгограде врачебной династии. После окончания Волгоградского государственного медицинского университета он окончил клиническую интернатуру по специальности «терапия», клиническую ординатуру по специальности «ревматология» и после этого пришел в наш институт в качестве младшего научного сотрудника лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов и врача-ревматолога в консультативно-диагностическом отделении НИИ Клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского. За время работы он зарекомендовал себя как вдумчивый, энергичный исследователь, очень

трудолюбивый человек, который постоянно совершенствует свои знания и навыки. Работа выполнена им самостоятельно. Он сам набрал больных, освоил необходимые для выполнения диссертации методики, обрабатывал полученные результаты. Евгений Васильевич добросовестный, хороший доктор. Кроме работы над диссертацией он принимает участие в многоцентровых клинических исследованиях, который проводятся при участии нашего института. Он планирует продолжать заниматься научной деятельностью.

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

И.С. Дыдыкина: 25.12.2020 г. было подготовлено заключение по первичной экспертизе диссертации, которая проводилась по месту выполнения диссертации в ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского». Заключение представлено очень подробное. Обозначены основные направления исследования. Четко представлено личное участие автора в получении результатов исследования. Отмечено, что произведенная статистическая обработка позволила правильно сформулировать выводы и практические рекомендации. Результаты исследования были внедрены в клиническую практику, а именно проведение диагностических мероприятий непосредственно осуществляется в ревматологическом отделении 25-й городской клинической больницы. Основные результаты работы были доложены на ряде российских и международных конференций, представлены в форме постерных докладов, тезисов. 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: д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ВПТ ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Шилова Людмила Николаевна, и заведующий клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», к.м.н., Трофименко Андрей Степанович. 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 выделении агрессивного фенотипа ревматоидного артрита с высокой степенью активности, связанного с наличием пониженного уровня фетуина-А, что может способствовать активному назначению патогенетической терапии для профилактики развития осложнений, сохранения качества и увеличения продолжительности жизни. Полученные результаты позволяют повысить уровень медицинского контроля над больными ревматоидным артритом. Внедрение разработанных и предложенных автором рекомендаций по определению сывороточного уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом в реальную клиническую практику российского здравоохранения может способствовать достижению оптимального врачебного контроля над данной категорией пациентов. 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 заключение говорится: существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. Ведущая организация считает, что диссертационная работа Папичева Евгения Васильевича «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Заводовского Бориса Валерьевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, а именно

исследовано клинико-функциональное значение нового цитокина фетуина-А при ревматоидном артрите. По актуальности, методологическому уровню исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Папичева Е.В. 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, от 01.10.2018 №1168), 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:

Бугровой Ольги Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России;

Петрова Андрея Владимировича, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренней медицины №2, заместителя директора по развитию приоритетных проектов в сфере здравоохранения Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»;

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКСЗ, главного внештатного ревматолога Дальневосточного федерального округа

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 Гайдуковой И.З.

И.З. Гайдукова: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. В процессе ознакомления с диссертационной работой возник следующий вопрос, не влияющий на общую положительную оценку диссертации:

1. Является ли фетуин-А универсальным маркером воспаления, который может применяться при других артритах или фетуин-А, по Вашему мнению, является маркером воспаления, специфичным для ревматоидного артрита?

Однако в ходе дискуссии на него уже был получен вопрос. Таким образом, диссертация Папичева Евгения Васильевича на тему «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А при ревматоидном артрите», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Заводовского Бориса Валерьевича, 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 Папичева Евгения Васильевича 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, от 01.10.2018 №1168), 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, Инна Зурабиевна. Слово предоставляется официальному оппоненту, доктору медицинских наук, профессору кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета, Никитиной Наталье Михайловне.

Н.М. Никитина: 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. Функция почек влияет на кальциево-фосфорный обмен. Какова структура хронической болезни почек у этих пациентов?

2. Как функция печени влияет на процессы посттрансляционной модификации фетуина-А и есть ли данные литературы о влиянии гепатопротекторной терапии на эти процессы?

3. В чем смысл исследования не содержания CartiLaps, а его соотношения с креатинином мочи?

Е.В. Патичев: Глубокоуважаемая Наталья Михайловна, позвольте поблагодарить Вас за труд по рецензированию нашей диссертационной работы и ответить на поставленные Вами вопросы. Наиболее частой причиной наличия ХБП у пациентов была гипертоническая нефропатия. Реже, вероятной причиной ХБП выступал перенесенный в анамнезе пиелонефрит, мочекаменная болезнь. По данным литературы, уровень ФА повышен у пациентов с неалкогольной болезнью печени подтвержденной по УЗИ и стеатогепатозом, но не воспалительным процессом в печени. В нашей работе взаимосвязи между сывороточным уровнем ФА и изменением в структуре печени, описанным как неалкогольная болезнь печени или стеатогепатоз, выявлено не было. Это может быть следствием исключения из исследования пациентов с повышенным

уровнем печеночных трансаминаз или наличием воспалительного артрита, который может быть более взаимосвязан с сывороточным уровнем ФА. В литературе мы не нашли данных об изменении сывороточного уровня ФА в ответ на применение препаратов из группы гепатопротекторов. Концентрация Carti-Laps в разовой порции мочи зависит от удельного веса мочи, который в свою очередь зависит от количества выпиваемой жидкости. Использование коэффициента Carti-Laps/креатинин позволяет улучшить стандартизацию метода, так как дает близкие результаты у одного пациента в различных порциях мочи.

Н.М. Никитина: Спасибо большое за ответы. Таким образом, диссертация Папичева Евгения Васильевича на тему «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А при ревматоидном артрите», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Заводовского Бориса Валерьевича, 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 Папичева Евгения Васильевича 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, от 01.10.2018 №1168), 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 Наталья Михайловна, мы переходим к заключительной части. Пожалуйста, кто хотел бы выступить из членов ученого совета.

И.С. Дыдыкина: Долгое время ведутся работы по изучению роли факторов риска развития остеопороза, тяжелого течения ревматоидного артрита. Волгоградский институт ревматологии был одним из центров, где проводился набор и обследование пациентов с остеопорозом в рамках масштабного всероссийского исследования, где определялась роль лабораторных маркеров, анамнестических данных на развитие заболевания. Представленная сегодня работа, без сомнений, выполнена на реально существующих пациентах и клинической базе. В последнее время все чаще поднимается вопрос о роли давно обнаруженных медиаторов, которые были незаслуженно забыты. Так, широко обсуждается роль фактора ингибирования миграции макрофагов, цитокина, который изучался около 40 лет назад, однако именно в настоящее время привлекает внимание с точки зрения изучения терапии глюкокортикоидами, изучения ремоделирования костной ткани. Возвращаясь к вопросу обсуждения работы, у меня не возникает сомнения, что, несмотря на программу T2T, число пациентов в ремиссии или низкой активности заболевания остается невысоким. При не интервенционном наблюдения, оказывается, что до 20% пациентов вообще не получают базисную терапию. Это в очередной раз подтверждает достоверность результатов, представленных в рамках одномоментного исследования. Настораживает большой процент пациентов, принимающих глюкокортикоиды. Но сложность ведения пациентов, анализа активности заболевания в клинической практике приводят к такой частоте использования данной группы препаратов. Это является одним из факторов, который обуславливает необходимость поиска и внедрения новых методов оценки течения заболевания, эффективности терапии. Во всем мире наблюдается рост продолжительности жизни, что приводит к необходимости улучшения её

качества и сохранению самообслуживания и мобильности пациентов, а поиск новых маркеров, подходов к ведению больных способствует достижению данных задач. С точки зрения требований, предъявляемых к кандидатской диссертации, на мой взгляд, все соблюдено. Соискателем освоена и внедрена методика, изучена и обработана литература, представлены данные собственного исследования, они сопоставлены с данными других авторов. На мой взгляд, Папичев Е.В. достоин присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук.

Д.Е. Каратеев: Работа посвящена очень интересной теме и диссертант заслуживает того, чтобы его поддержать. Но работа имеет определенное ограничение, которое соискатель сам учитывает. Вопрос о негативных маркерах воспалительной активности или тяжести течения заболевания очень сложен. Сам белок, фетуин-А, относится к неспецифичным медиаторам, который, при одномоментном исследовании, может коррелировать с тяжестью и активностью заболевания, однако он сам подвержен ряду внешних воздействий, которые могут изменять его уровень. Я считаю, что правильно указывать не возможность диагностики заболевания, а именно диагностику тяжести течения. Если расширять исследования, было бы интересно посмотреть на его ассоциацию с кардиоваскулярной патологией у пациентов с ревматоидным артритом, что вышло бы за рамки исследования. С позиции пилотного исследования, данная работа очень ценна и я считаю, что её нужно поддержать.

Н.В. Чичасова: Касательно самой диссертационной работы я её поддерживаю. Сделан одномоментный срез, с хорошим объемом данных и качеством использованных методов анализа. Но, может, не хватает анализа взаимосвязи с проводимой терапией не только по поводу ревматоидного артрита, но и остеопороза. У какого числа пациентов и как давно был выставлен диагноз остеопороза? Данного анализа несколько не хватает, чтобы осознать конкретное положение изучаемого маркера в конкретной клинической группе. Но изучение

таких маркеров, несомненно, представляет научный и практический интерес и должно проводиться в будущем.

Е.Л. Насонов: Благодарю Вас Наталья Владимировна. Я тоже считаю, что работу надо поддержать. Дмитрий Евгеньевич и диссертант обратили внимание, что большой интерес сейчас вызывает поиск противовоспалительных маркеров. Это касается и противовоспалительных цитокинов и негативных острофазовых белков. Напрашивается предложение посмотреть соотношение СРБ и фетуина-А, где могут быть получены интересные данные. Вопрос разрешения воспаления, выздоровления, может быть обусловлен не просто снижением уровня провоспалительных медиаторов, но и недостатком противовоспалительных? Имеются также данные о снижении уровня фетуина-А при спондилоартритах, что подчеркивает его ассоциацию с воспалительными процессами и костным обменом. Так что я считаю, что работу нужно поддержать.

Мы предоставим право диссертанту на заключительное слово позже. Не возражаете? Острых критических вопросов и замечаний высказано не было.

Переходим к выбору счетной комиссии. Предлагаем избрать счетную комиссию в составе дмн, проф. Юрия Владимировича Муравьева, дмн, проф. Евгения Валерьевича Жилиева и дмн Татьяну Валентиновну Попкову. Другие предложения, самоотводы есть?

Переходим к голосованию. Голосуем. Против? Воздержавшихся нет. Состав комиссии утвержден единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Попковой Т.В.

Т.В. Попкова: уважаемый президиум, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек дмн Муравьева Ю.В., дмн Попковой Т.В., дмн Жилиева Е.В. избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Папичева Евгения Васильевича на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствуют на заседании 14 человек, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемому профилю - 13. Роздано бюллетеней 14, не розданных 7, оказалось в урне 14 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Папичева Е.В.: ЗА - 13, ПРОТИВ - 1, недействительных бюллетеней - нет.

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

Е.Л. Насонов: Евгений Васильевич, от всего сердца поздравляем Вас, желаем Вам успехов!

Е.В.Папичев благодарит членов президиума, диссертационного совета и научного руководителя

Е.Л. Насонов: По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-14, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА - 14 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- пациенты с РА имеют статистически более низкий уровень фетуина-А, чем здоровые лица (765,67 мкг/мл и 812,95 мкг/мл соответственно; $p=0,044$);

- установлено, что для пациентов с пониженным уровнем фетуина-А (менее 653,55 мкг/мл) характерны позитивность по АЦЦП ($p=0,005$), высокая степень активности по DAS28 ($p<0,001$), III-IV рентгеновская стадии ($p=0,023$) и III-IV функциональный классы ($p=0,006$);

- показано, что в группе пациентов с пониженным уровнем фетуина-А чаще диагностируется остеопороз ($p<0,001$) и остеопоретические переломы ($p<0,001$), выявляется меньшая МПКТ в поясничных позвонках ($p<0,001$),

шейке бедра ($p < 0,001$), проксимальном отделе бедра ($p < 0,001$) и меньшая масса костной ткани ($p = 0,0002$) по данным исследования композитного состава тела.

- выявлено, что больные РА, с пониженным уровнем фетуина-А, имеют меньший уровень 25-гидроксиколекальциферола ($p = 0,005$) и С-терминального телопептида коллагена I типа ($p = 0,016$);

- установлено, что имеется статистически значимая обратная корреляция между уровнем фетуина-А и показателями, отражающими активность РА и системного воспаления (DAS28 – $r = -0,4334$; $p < 0,001$; вчСРБ – $\rho = -0,341$; $p = 0,0002$; СОЭ по Вестергрену – $\rho = -0,332$; $p = 0,0003$);

- сывороточный уровень фетуина-А имеет статистически достоверную обратную корреляционную связь с показателем CartiLaps/креатинин мочи, отражающим скорость разрушения суставного хряща.

Результаты диссертации позволяют подтвердить гипотезу о том, что фетуин-А ассоциирован с клиническими проявлениями и патогенезом РА и обосновывают необходимость дальнейшего изучения данного цитокина.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в России на большом клиническом материале у больных РА методом иммуноферментного анализа изучен уровень фетуина-А в сыворотке крови. Прослежена взаимосвязь между уровнем фетуина-А и маркерами воспалительного процесса, костного обмена и метаболизма хряща, а также клиническими проявлениями РА. Впервые изучена взаимосвязь между уровнем фетуина-А в сыворотке крови и МПКТ при РА.

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:

- метод определения фетуина-А в сыворотке крови для уточнения степени активности РА в клинической практике внедрен в Государственном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» (ГБУЗ «ГКБ СМП № 25») г. Волгограда. Автором предложено определение уровня фетуина-А в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом пациентам с верифицированным диагнозом РА в качестве дополнительного предиктора агрессивного течения заболевания и снижения МПКТ. Уровень фетуина-А ≥ 653 мкг/мл предложено отнести к нормальным значениям. Снижение уровня фетуина-А менее 653 мкг/мл может расцениваться как дополнительный фактор наличия высокой степени активности РА и агрессивного деструктивного процесса суставных поверхностей. Уровень фетуина-А менее 769 мкг/мл у пациентов с РА является дополнительным фактором, свидетельствующим о наличии низкой МПКТ, и должно дополняться проведением рентгеновской остеоденситометрии для выявления остеопороза.

- с материалами диссертации систематически знакомятся студенты ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», аспиранты, ординаторы и практические врачи на клинических и научно-практических конференциях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

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

- достаточное количество включенных пациентов (n=110), 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 клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», в рамках научной темы № 0810 «Структурные изменения внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов в аспекте иммуно-биохимических и гормонально-метаболических параллелей при системных ревматических заболеваниях» (рег. номер: АААА-А19-1190-13190019-1).

Личный вклад автора состоит в определении цели и задач исследования, научном обосновании дизайна исследования, проведении выбора методик, отвечающих целям и задачам работы. В соответствии с поставленной целью автор изучил и проанализировал литературу, посвященную исследуемой проблеме, которую подробно представил в соответствующем разделе диссертационной работы. Участвовал в проведении обследований пациентов, включенных в клинические разделы исследования, самостоятельно осуществлял заполнение первичной медицинской документации. Автором освоена методика определения сывороточного уровня фетуина-А методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы. Автором выполнены анализ, интерпретация, изложение полученных данных, сопоставление результатов исследования с данными других авторов, формулировка выводов и практических рекомендаций для дальнейшего практического использования и

внедрения их в образовательную и лечебно-диагностическую деятельность, подготовка основных публикаций по выполненной работе в научных статьях в журналах, в том числе включенных в перечень ВАК Минобрнауки России.

На заседании 18.06.2021 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом» 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 Папичеву Евгению Васильевичу 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

18.06.2021г.

