

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета 24.1.182.01 (Д 001.018.01.)

в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 26.11.2021 г.

Защита диссертации Чальцева Б.Д.

«Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной
с антицентромерными антителами»,

представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.27 - ревматология

Москва - 2021г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета 24.1.182.01 (Д.001.018.01)

на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А. Насоновой по
защите диссертации Чальцева Богдана Дмитриевича, представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук

от 26.11.2021г., протокол № 20

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 22 человека, присутствует 18, в том числе 17 докторов наук по специальности 3.1.27 – Ревматология.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л. председатель	д.м.н.	3.1.27
2	Зоткин Е.Г. зам. председателя	д.м.н.	3.1.27
3	Дыдыкина И. С. ученый секретарь	к.м.н.	3.1.27
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	3.1.27
5	Ананьева Л.П.	д.м.н.	3.1.27
6	Балабанова Р.М.	д.м.н.	3.1.27
7	Баранов А.А.	д.м.н.	3.1.27
8	Белов Б.С.	д.м.н.	3.1.27
9	Галушко Е.А.	д.м.н.	3.1.27
10	Гордеев А.В.	д.м.н.	3.1.27
11	Денисов Л.Н.	д.м.н.	3.1.27
12	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	3.1.27
13	Коротаева Т.В.	д.м.н.	3.1.27
14	Попкова Т.В.	д.м.н.	3.1.27
15	Решетняк Т.М.	д.м.н.	3.1.27
16	Соловьев С.К.	д.м.н.	3.1.27
17	Чичасова Н.В.	д.м.н.	3.1.27
18	Эрдес Ш.	д.м.н.	3.1.27

В повестке дня совета защита диссертации Чальцева Б.Д. на тему: «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «ревматология».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии» имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а), в лаборатории микроциркуляции и воспаления.

Диссертация принята к защите 21.09.2021, протокол № 14, 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, 34А).

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Васильев Владимир Иванович, врач-ревматолог врач-ревматолог ООО «РЕВМОЦЕНТР» (107140, г. Москва, ул. Нижняя Красносельская, д. 4).

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;

Маслянский Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» 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 Чальцев Богдан Дмитриевич, 1992 года рождения, в 2015 окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности лечебное дело.

В 2020 г. окончил обучение в очной академической аспирантуре. Освоил 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) 12 мая 2021 г., а 3 сентября 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 ревматологии имени В.А. Насоновой» 12 декабря 2017 г., протокол № 28. Проведение Исследования одобрено локальным этическим комитетом 15.02.2018 г., протокол № 4. Экспертная комиссия из числа членов диссертационного совета была избрана 06.09.2021, протокол № 10 в составе доктора медицинских наук Амирджановой Веры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора Балабановой Риммы Михайловны, доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны. 14.09.2021 эксперты подготовили и представили в совет положительное заключение о соответствии

диссертации искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – Ревматология. Отметим 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 Маслянского Алексея Леонидовича, доктора медицинских наук, заведующего лабораторией ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. В качестве ведущего учреждения предложено Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» 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 21.09.2021, протокол № 14, оппоненты и ведущая организация были утверждены, назначена дата защиты на 26.11.2021. Соискателю дано разрешение на передачу автореферата в типографию для печати и последующей рассылки по обязательным адресам, а также членам диссертационного совета, которая была осуществлена 08.10.2022. Объявление о защите размещено на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А.

Насоновой (www.rheumatolog.su) 22 сентября 2021 г., на сайте ВАК 24 сентября 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. (Б.Д. Чальцев излагает основные положения диссертации)

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

Д.Е. Каратеев: Большое спасибо за интересный доклад. В Вашем исследовании какой процент пациентов с АЦА-позитивной БШ соответствовал критериям системной склеродермии? И почему Вы не рассматриваете этих пациентов как overlap-синдром и не используете такой термин?

Б.Д. Чальцев: Глубокоуважаемый Дмитрий Евгеньевич, большое спасибо за вопросы. Всего в наше исследование включено 119 пациентов с БШ и АЦА, 37 из которых соответствовали критериям системной склеродермии, то есть примерно 30 %. Термин «overlap-синдром» в отношении группы БШ с АЦА мы не использовали, поскольку большинство пациентов данной группы не имели признаков ССД и не развивали их при динамическом наблюдении. Диагноз тех пациентов, у которых все же имелись как БШ, так и ССД, действительно можно трактовать как overlap-синдром.

Л.Н. Денисов: Богдан Дмитриевич, хорошо известно, что у пациентов с первичным билиарным циррозом нередко выявляется вторичный синдром Шёгрена, в Вашем исследовании у 3 пациентов в группе больных с признаками аутоиммунного поражения печени был выявлен цирроз, как Вы трактовали диагноз у данных пациентов? А также в Вашем исследовании в чем была разница между первичным билиарным циррозом и холангитом? Также по поводу трансформации болезни Шёгрена в лимфопролиферативные заболевания, по данным Вашего исследования и литературным данным причиной все-таки

является недостаточная терапия или же использование препаратов, способствующих впоследствии подобной трансформации?

Б.Д. Чальцев: Глубокоуважаемый Лев Николаевич, большое спасибо за Ваши вопросы. Согласно последней классификации термин «первичный билиарный цирроз» заменен на «первичный билиарный холангит» (ПБХ), однако у этого состояния выделяется несколько стадий, в том числе стадия цирроза, которая устанавливается на основании клинической классификации по Чайлд-Пью и биопсии печени. В нашем исследовании у большинства пациентов с признаками аутоиммунного поражения печени оно было представлено ПБХ начальных стадий, цирроз выявлен только у 3 пациентов, диагноз же у данных пациентов трактовался как overlap-синдром БШ и ПБХ. В отношении трансформации в лимфомы следует сказать, что в настоящем исследовании ятрогенный характер развития лимфом не наблюдался, все лимфомы были ассоциированы с недостаточной терапией и, как следствие, прогрессированием БШ с последующим развитием лимфомы.

Е.Л. Насонов: спасибо большое за ответы. Думаю, мы можем двигаться дальше. Объявляем технический перерыв для вручения членам совета проектов заключения.

Е.Л. Насонов: Слово предоставляется научному руководителю – Васильеву Владимиру Ивановичу.

В.И. Васильев: Уважаемы коллеги, Официальный отзыв представлен в диссертационный совет. Хотелось бы обратить внимание, на то, что перед Богданом Дмитриевичем была поставлена непростая задача, которая связана с «дефицитом», недостаточностью сведений и данных, как в отечественной, так и зарубежной литературе по изучаемой проблеме. Поэтому выполнение работы в аспирантуре представляло значительные сложности. Тем не менее, соискатель глубоко погрузился в исследуемую проблему и с помощью большого коллектива коллег успешно справился с поставленной задачей. Богдана Дмитриевича могу охарактеризовать как хорошо подготовленного к научной работе специалиста,

исполнительного и имеющего свое собственное мнение по исследуемой проблеме.

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

И.С. Дыдыкина: 01.02.2021 г. было подготовлено заключение по первичной экспертизе диссертации. Первичная экспертиза проводилась на заседании ученого совета нашего института в ходе большой дискуссии. Присутствующие члены диссертационного совета хорошо помнят, что работа вызвала большой интерес и много вопросов. Было отмечено, что работа завершена и может быть представлена в диссертационный совет на соискание степени кандидата медицинских наук. Проведенное исследование удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В качестве рецензентов по исследованию выступили: старший научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки, кандидат медицинских наук Кондратьева Любовь Валерьевна, и старший научный сотрудник лаборатории системного склероза, кандидат медицинских наук Старовойтова Майя Николаевна. Отмечена полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, Определено конкретное участие автора в выполнении исследования.

Ведущая организация «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» 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 БШ, в частности выделенного фенотипа с позитивностью по антицентромерным антителам. Полученные результаты позволяют повысить уровень медицинского контроля за больными БШ. Внедрение разработанных и предложенных рекомендаций 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 ведущей организации говорится: существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. Диссертационная работа Чальцева Богдана Дмитриевича «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Васильева Владимира Ивановича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – выделен и детально описан субтип болезни Шёгрена, ассоциированный с антицентромерными антителами. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Чальцева Богдана Дмитриевича 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 20.03.2021г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 – «Ревматология».

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от: Клюквиной Натальи Геннадьевны, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела ревматологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

Селифановой Елены Ивановны, кандидата медицинских наук, ассистента кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Меньшиковой Ларисы Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры семейной медицины ГБОУ ДПО ИГМАПО – филиала РМАНПО Минздрава России, главного внештатного ревматолога МЗ Иркутской области.

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. В данном исследовании большинство пациентов основной группы были серонегативны по антиRo/SS-A-, антиLa/SS-B-антителам и ревматоидному фактору и при этом имели достоверную болезнь Шёгрена. С вашей точки зрения, означает ли это, что антицентромерные антитела должны быть включены в критерии болезни Шёгрена?

2. При анализе железистых проявлений частота выявления паренхиматозного паротита по данным сиалогграфии и УЗИ была сопоставима. Означает ли это, что в клинической практике УЗИ потенциально может заменить сиалогграфию в диагностике поражения слюнных желез при болезни Шёгрена?

3. Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с болезнью Шёгрена, системная терапия при железистых формах заболевания не рекомендуется. При этом в настоящем исследовании лимфомы, как в основной, так и в контрольной группах, развивались у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания и поздними стадиями поражения слюнных и

слезных желез. По вашему мнению, говорит ли этот факт о необходимости проведения системной терапии у всех пациентов с болезнью Шёгрена, вне зависимости от наличия системных проявлений заболевания?

Чальцев Б.Д.: Глубокоуважаемый Сергей Валентинович, благодарю за вопросы. Все АЦА-позитивные пациенты в настоящем исследовании были позитивны по АНФ, который в большинстве случаев демонстрировал центромерное свечение. В связи с тем, что большинство пациентов с достоверной БШ в настоящем исследовании были серонегативны по антиядерным Ro/La антителам и РФ, я считаю, что изолированная серопозитивность по АНФ также должна рассматриваться в качестве серологического критерия БШ, это позволит диагностировать БШ в серонегативных по Ro/La и РФ случаях, когда имеются АЦА, РНП или другие более редко встречаемые при БШ аутоантитела.

К вопросу по поводу УЗИ слюнных желез при БШ – если специалисты ультразвуковой диагностики различных центров будут выполнять и оценивать УЗИ слюнных желез по одной методике, включающей оценку количества и размеров гипоехогенных полостей в слюнных железах, достоверное обнаружение которых приравнивается к паренхиматозному паротиту, выявляемому по данным сиалографии, ультразвуковой метод в будущем может стать альтернативной сиалографии.

К вопросу по поводу терапии пациентов с БШ, в настоящем исследовании не стояла задача оценки эффективности тех или иных методов терапии при БШ, однако с нашей точки зрения, при постановке диагноза болезни Шёгрена всем пациентам вне зависимости от наличия или отсутствия системных проявлений необходимо проводить активную системную терапию, с целью избежать развития осложнений как со стороны слюнных и слезных желез, так и со стороны внутренних органов.

С.В. Моисеев: Спасибо большое за ответы. В заключении - диссертация Чальцева Богдана Дмитриевича на тему «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными

антителами», выполненная под руководством доктора медицинских наук Васильева Владимира Ивановича, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющее 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 Чальцева Богдана Дмитриевича 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 20.03.2021г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология».

Е.Л. Насонов: Спасибо, Сергей Валентинович. Слово предоставляется официальному оппоненту доктору медицинских наук Маслянскому А.Л.

Маслянский А.Л.: зачитывает отзыв он-лайн (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. Учитывая иммунологическую гетерогенность БШ, считаете ли Вы оправданным в ходе лабораторного (иммунологического) обследования использовать параллельный, мультипараметрический подход, например базирующийся на технике дот-блота, подразумевающий одновременную детекцию анти Ro/SS-A/La/SS-B, анти CENP, антимитохондриальные антитела и другие, или же последовательный подход?

2. Как Вы полагаете, какова патогенетическая роль аутоантител при БШ, если ассоциированный с АЦА и классический субтипы данного заболевания оказываются столь сходными между собой в отношении железистых, но так существенно различаются в отношении внежелезистых проявлений?

3. Учитывая охарактеризованные Вами различия между АЦА позитивных и АЦА негативным субтипами БШ, целесообразно ли считать АЦА позитивный вариант отдельным вариантом смешанного заболевания соединительной ткани, сочетающего в себе отдельные признаки БШ, ССД и первичного билиарного холангита, или все-таки субтипом БШ? И возможен ли ответ на этот вопрос без опоры на результаты генетических исследований?

Чальцев Б.Д.: Глубокоуважаемый Алексей Леонидович, благодарю за вопросы. В реальной клинической практике мы считаем оправданным последовательное определение аутоантител, в зависимости от клинических проявлений заболевания. Является ли целесообразным рутинное определение антицентромерных и антимитохондриальных антител у всех пациентов с БШ? С нашей точки зрения, нет, оно необходимо в сомнительных случаях, когда отсутствуют типичные для БШ лабораторные отклонения (в частности Ro/La-антитела, сочетание АНФ и РФ), либо имеется центромерное или антимитохондриальное свечение АНФ, а также в случаях наличия у пациента клинических проявлений ССД и/или ПБХ.

Вопрос по поводу патогенетической роли аутоантител при БШ, как нам кажется, имеет фундаментальное значение для понимания болезни Шёгрена как нозологической единицы. И если полноценный ответ на данный вопрос будет найден, это может изменить парадигму представлений о болезни Шёгрена и даже то, какой специалист должен заниматься лечением данных пациентов, я поясню, что имею ввиду. Действительно, в нашей когорте пациентов серопозитивность по тому или иному типу аутоантител влияла лишь на наличие и выраженность иммунологических отклонений (таких как гипергаммаглобулинемия, гипокомплементемия и тд), а также тех или иных системных проявлений

заболевания, при этом не влияя на частоту и выраженность поражения слюнных и слезных желез. Лимфомы слюнных желез развивались с одинаковой частотой вне зависимости от наличия тех или иных аутоантител. Как нам представляется, данный факт косвенно указывает на то, что БШ только вторично является системным аутоиммунным заболеванием, а первично лимфопролиферативным заболеванием с прогрессирующим поражением эпителия выводных протоков экзокринных желез, в результате которого вторично формируется аутоиммунный ответ. Однако, разумеется, это только гипотеза, которая требует научного подтверждения.

К вопросу по поводу целесообразности рассмотрения БШ с АЦА в качестве смешанного заболевания соединительной ткани – это не целесообразно, во-первых, поскольку смешанное заболевание соединительной ткани – это состояние, которое в первую очередь ассоциировано с серопозитивностью по антителам к рибонуклеопротеину и рядом клинических проявлений (таких как феномен Рейно, отек кистей, миозит, артрит). Во-вторых, в нашей группе большинство пациентов с АЦА-позитивной БШ не имели клинических признаков ССД и ПБХ и как правило не развивали их при динамическом наблюдении, но имели достоверные клинические проявления БШ и развивали осложнения, характерные для данного заболевания. Генетических ассоциаций, связанных с АЦА при БШ, выявлено не было, таким образом, данный вопрос является прерогативой дальнейших научных изысканий.

Маслянский А.Л.: Спасибо за ответы. В заключении диссертационная работа Чальцева Б.Д. на тему: «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», выполненная под научным руководством профессора, доктора медицинских наук Васильева Владимира Ивановича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.27 – ревматология, является целостной, законченной научно-квалификационной работой, в которой отражены клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена,

ассоциированной с антицентромерными антителами и содержится решение важнейшей для ревматологии научно-практической задачи, а именно, совершенствование подходов к диагностике и лечению данного клинко-иммунологического варианта болезни Шёгрена. Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения 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 20.03.2021г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.27 - «Ревматология».

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

Решетняк Т.М.: Уважаемые коллеги, хотелось бы поддержать данную диссертационную работу, в которой выявлен клинко-иммунологический субтип БШ и подчеркнуты вопросы, требующие дальнейших научных исследований в этом направлении. Также следует отметить соискателя, который продемонстрировал качественную презентацию и показал себя как вдумчивый врач и ученый, имеющий аргументированное мнение по различным вопросам.

Гордеев А.В.: Уважаемые коллеги, хотелось бы поддержать данную работу, в которой было убедительно показано, что болезнь Шёгрена является не только системным аутоиммунным заболеванием, но и прежде всего железистым заболеванием, что, безусловно, подчеркивает необходимость дальнейшего изучения субтипов, а также терапии данного состояния.

Ананьева Л.П.: Дорогие коллеги, мне также хотелось бы поддержать данную работу, поскольку она посвящена изучению одного из самых важных вопросов в ревматологии, а именно изучению аутоиммунных реакций и выделению клинко-иммунологических субтипов заболеваний, которое имеет как диагностическое, так и прогностическое значение и влияет на особенности

ведения пациентов. Следует отметить большое количество исследуемых пациентов как в основной, так и в контрольной группах, что позволило получить статистически достоверные данные об особенностях БШ при серопозитивности по тем или иным аутоантителам.

Е.Л. Насонов: Пожалуйста, Богдан Дмитриевич, 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). Он 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. Чичасовой Н.В., д.м.н. Попковой 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. Чичасовой Н.В.

Н.В. Чичасова.: уважаемые коллеги, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н. Соловьева С.К., д.м.н. Чичасовой Н.В. избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Чальцева Богдана Дмитриевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 22 человек. Присутствуют на заседании 18 человек, в том числе докторов медицинских наук по рассматриваемому профилю – 17. Роздано бюллетеней 18, не розданных 4, оказалось в урне 18 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Чальцеву Б.Д.: ЗА – 18, ПРОТИВ – 0, недействительных бюллетеней – нет.

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

Е.Л. Насонов: Богдан Дмитриевич, от всего сердца поздравляем Вас, желаем Вам успехов!

Е.Л. Насонов: По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет.

Е.Л. Насонов: Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА – 18, ПРОТИВ – нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 18 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что БШ, ассоциированная с АЦА, характеризуется более поздним возрастом дебюта заболевания ($p = 0,004$), повышенной частотой первичного билиарного холангита (ПБХ) /эпителиита билиарных протоков ($p = 0,002$), но более низкой частотой рецидивирующих паротитов, поражения лёгких и периферической нервной системы, гипергаммаглобулинемической пурпуры и АИТ ($p < 0,05$) по сравнению с классическим вариантом БШ.

- показано, что пациенты с БШ и АЦА характеризуются более низкой частотой выявления анти-Ro/La-антител, ревматоидного фактора (РФ), гипергаммаглобулинемии, повышения концентрации IgG, повышения СОЭ и уровня СРБ, анемии и лейкопении ($p < 0,05$), при статистически достоверной более высокой частоте обнаружения АМА и повышенных уровней IgM ($p < 0,05$) по сравнению с классическим вариантом БШ.

- выявлено, что критерии БШ ACR 2012 и ACR/EULAR 2016 выявляют только 76,5 % и 79,4 % пациентов с АЦА-позитивной БШ, диагностированной по российским критериям 2001 г.

- установлено, что БШ, серопозитивная по АЦА, характеризуется повышенной частотой феномена Рейно и капилляроскопических изменений склеродермического типа ($p < 0,001$) по сравнению с АЦА-негативной БШ.
- выявлено, что лимфомы при АЦА-позитивной БШ развиваются с той же частотой, что и при классической БШ (18,3 % и 15,6 % соответственно), возникают у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания, минимальным количеством системных проявлений и низкой иммунологической активностью, но с развитием поздних стадий поражения слюнных желёз, имеют преимущественно локализованный характер, в большинстве случаев характеризуются медленно прогрессирующим течением, однако в 10 % случаев могут трансформироваться в агрессивные крупноклеточные лимфомы.
- показано, что ПБХ у пациентов с АЦА-позитивной БШ часто ассоциирован с повышением уровней антимиохондриальных антител (АМА) и IgM, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени (15,8 %).

Результаты диссертации обосновывают необходимость ранней диагностики, динамического наблюдения и правильного лечения пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в Российской Федерации представлена подробная клинико-лабораторная характеристика субтипа болезни Шёгрена с антицентромерными антителами, а также впервые в мировой практике приведена подробная клинико-морфологическая характеристика аутоиммунных поражений печени и лимфом в данной группе пациентов.

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, на основании клинической и лабораторной оценки разработан алгоритм диагностики АЦА-позитивной болезни Шёгрена. Результаты проведенного исследования могут быть использованы врачами-ревматологами в клинической практике для осуществления дифференциальной диагностики у АЦА-позитивных больных, с целью выбора верной терапевтической тактики в данной категории пациентов.

Автором продемонстрирована важность раннего выявления, динамического наблюдения за пациентами с АЦА-позитивной БШ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

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

- достаточное количество включенных пациентов (n=195), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют 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», по прикладной научной теме «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (номер государственной регистрации АААА-А20-120040190012-4, УДК 616.72-002.77);

Личный вклад автора состоит в осуществлении анализа данных, на основе которых был подготовлен и опубликован литературный обзор. Диссертант принимал участие в разработке тематических карт пациента БШ и АЦА. *Согласно поставленным задачам автором сформирована электронная база данных, куда внесены пациенты основной и контрольных групп. Автор лично осуществлял ведение пациентов в стационаре и на амбулаторном этапе, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием), а также работал с медицинской документацией. Диссертант самостоятельно проводил физикальное обследование, а также принимал участие в оценке данных исследований. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.*

На заседании 26.11.2021 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами» 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, от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет

принял решение присудить Чальцеву Богдану Дмитриевичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (по специальности 3.1.27- «Ревматология»), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за -18, против-0, недействительных бюллетеней нет.

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

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



26.11.2021 г.