

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.182.01

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

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 26 ноября 2021 г., № 20

О присуждении Чальцеву Богдану Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами» по специальности 3.1.27 – «Ревматология» принята к защите 21.09.2021 г., протокол № 14, диссертационным советом 24.1.182.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель 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 2020г выдан диплом об окончании аспирантуры и освоении программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки «Ревматология» при Федеральном государственном

бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

Чальцев Богдан Дмитриевич в настоящее время работает младшим научным сотрудником лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А).

Диссертация выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34-А));

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 15.05.2019 г. № 270 Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Научный руководитель: Васильев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, 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 (Сеченовский Университет);

Маслянский Алексей Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ревматологии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации 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 в своем положительном заключении, составленном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета указала, что диссертация Чальцева Богдана Дмитриевича «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача. На основании комплексного клинико-лабораторно-морфологического исследования изучены особенности течения болезни Шёгрена (БШ) у пациентов серопозитивных по антицентромерным антителам (АЦА). Выявлены особенности, позволяющие выделить данную форму как самостоятельный субтип заболевания. Произведено сравнение клинико-лабораторных особенностей пациентов данной группы и пациентов с классической АЦА-негативной БШ.

Впервые в мире представлена подробная клинико-лабораторно-морфологическая характеристика лимфом при БШ с АЦА, выявлены предикторы их развития, изучена сравнительная характеристика лимфом при АЦА-позитивной и классической БШ. Приведено первое в мире описание MALT-лимфомы слюнных желёз с трансформацией в крупноклеточную лимфому желудка у пациентки с БШ и АЦА при длительном наблюдении. Впервые установлено, что процентное и абсолютное снижение количества CD19+B-клеток в периферической крови может являться предиктором развития MALT-лимфом при БШ.

Впервые в мировой практике представлена подробная клинико-лабораторная и морфологическая характеристика аутоиммунных поражений печени у пациентов с БШ и АЦА, определена частота первичного билиарного холангита и аутоиммунного гепатита в изучаемой группе, особенность течения и тяжести, выделен эпителиит билиарных протоков при БШ в качестве самостоятельного патологического процесса, не зависящего от первичного билиарного холангита.

Результаты и выводы диссертационной работы Чальцева Богдана Дмитриевича можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения. Полученные данные могут использоваться в практике ревматологов, терапевтов и врачей других специальностей. Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология».

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе, 7 статей, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований и 5 тезисов - в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы

посвящены обсуждению собственных результатов, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, С.В. Лапин, О.Ю. Ткаченко, А.В. Мазинг // Современная ревматология. — 2020. — № 4. — С. 50-59.

2. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания / Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова // Научно-практическая ревматология. — 2021. — № 2. — С. 158-163.

3. Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, Т.П. Некрасова // Современная ревматология. — 2021. — № 3. — С. 27–34.

На автореферат диссертации поступило 3 положительных отзыва от:

Меньшиковой Ларисы Николаевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Клюквиной Натальи Геннадьевны, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела ревматологии ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логинова ДЗМ;

Селифановой Елены Ивановны, кандидата медицинских наук, ассистента кафедры терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

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

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- 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 уровнях 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 антимитохондриальных 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 клиничко-лабораторная характеристика субтипа болезни Шёгрена с антицентромерными антителами, а также впервые в мировой практике приведена подробная клиничко-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,
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,
к.м.н.



Дыдыкина Ирина Степановна



26.11.2021г.