

«Утверждаю»
Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук
Мирзаев К.Б.



_____ 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Диссертация «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» выполнена на кафедре ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1).

В период подготовки диссертации Чельдиева Фариза Алановна с 01.09.2019 г. по настоящее время проходит обучение по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по направлению 3.1.27. – Ревматология.

В 2017 г. окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинскую государственную медицинскую академию» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2019 г. окончила ординатуру по специальности «ревматология» в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 02.12.2020 г. № 20/125-20 Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава

России.

Научный руководитель: Лиля Александр Михайлович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор. Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», директор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. кафедрой ревматологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Выдвинута научная идея расширения исследования антифосфолипидных антител (аФЛ) для оценки прогнозирования сосудистых осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и системной красной волчанкой (СКВ) и диагностики АФС. Разработан алгоритм диагностики АФС. Доказана целесообразность определения внекритериальных аФЛ: при оценке рисков развития артериальных тромбозов – IgG антитела к домену I бета-2 гликопротеина 1 (IgG анти-β2-ГП1DI) и IgG антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт); при оценке рисков развития акушерской патологии, особенно у женщин планирующих беременность - IgG анти-β2-ГП1DI; у пациентов с тромбоцитопенией – IgA антитела к бета-2 гликопротеину 1 (анти-β2-ГП1); у пациентов с отрицательными значениями классических аФЛ – IgG/IgM аФс/Пт. Доказана значимость исследования аФЛ методом хемилюминесцентного анализа (ХЛА) в диагностике АФС при их негативных значениях по данным иммуноферментного анализа (ИФА).

Полученные результаты обосновывают перспективность использования предложенных в диссертационной работе положений, что позволит расширить сферу их применения и существенно улучшить результаты лечения пациентов с АФС и СКВ.

Таким образом, диссертационную работу «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системой красной волчанкой» следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором изучена и решена научная проблема диагностики и прогнозирования рисков развития сосудистых осложнений у пациентов с СКВ и АФС.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: автор провел тщательный анализ отечественных и зарубежных научных источников по теме диссертации, сформулировал проблему, требующую разрешения и обосновал степень ее разрешенности, на основании чего совместно с научным руководителем определил цель и задачи диссертационной

работы, выбрал методы для его проведения. Автор лично осуществил набор клинического материала, сбор анамнестических данных, клиническое обследование. На протяжении всего периода наблюдения автором проводилась курация обследованных больных. Была разработана специальная электронная база для хранения, анализа и статистической обработки данных. Все полученные результаты были тщательно проанализированы и статистически обработаны. Совместно с руководителем были сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования, разработан алгоритм диагностики АФС. Автор лично осуществил подготовку публикаций по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научному анализу подвергнуты результаты обследования и лечения 242 больных, из которых 192 пациента наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2019 по 2021 г. с одним из следующих диагнозов: первичный АФС (n=55), вероятный АФС (n=12), СКВ с АФС (n=61) и СКВ без АФС (n=64). Группу сравнения составили 50 пациентов, среди них 41 пациент был с другими ревматическими заболеваниями (РЗ) (из них 19 (38%) с тромбозами в анамнезе), 3 беременные женщины без РЗ и 6 пациентов с тромбозами в анамнезе без установленной причины. В контрольную группу вошли 100 относительно здоровых лиц (без РЗ, не имеющих онкологической патологии и инфекционных заболеваний). Основная группа пациентов, группа сравнения и группа контроля однородны и сопоставимы. Численность больных в группах достаточна для выработки обоснованных заключений. Используются современные методы диагностики АФС, которые соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования. Исследование аФЛ проводилось с ХЛА, наряду с рекомендованным ИФА. Определение IgG/IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM анти-β2-ГП1 методом ИФА проводилось на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (фирма «Orgentec Diagnostika GmbH», Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти-β2-ГП1, IgG анти-β2-ГП1DI методом ХЛА проводилось с помощью BIO-FLASH® (фирма «Biokit S.A.», Испания). Использовались следующие наборы реагентов: для определения IgG/IgM анти-β2-ГП1 и IgG/IgM аКЛ — AcuStar, Испания, для определения IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГП1 и IgG анти-β2-ГП1DI — QUANTA Flash®, США. Исследование IgG/IgM аФс/Пт проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA Serin-Prothrombin-GM. Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяли на автоматическом коагулометре фирмы Siemens Healthcare (Германия) с использованием скринингового (ВА1) и подтверждающего (ВА2) тестов.

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется использованием современных и адекватных поставленным задачам методов статистической обработки полученных данных. Статистический анализ полученных

данных выполнен с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, USA), VassarStats. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы достоверными результатами исследования. Следует отметить, что анализ и оценка полученных соискателем результатов диссертационной работы позволяют также сделать вывод о достоверности и обоснованности предложенного алгоритма диагностики АФС. Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается также актом проверки первичного материала от 19 мая 2022 года.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России от 16 октября 2019 года.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России от 06 июня 2022 года (протокол № 6).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены: на Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям» (2019 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et contra» (2019 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» «Ревматология — 2020: реализация практического опыта в условиях новой реальности» (2020 г.), на XIX Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой (2020 г.), Российском форуме по тромбозу и гемостазу (2020 г.), XX Юбилейной всероссийской школе ревматологов им. акад. В.А. Насоновой с международным участием (2021 г.), IX научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (2021 г.), форуме анти тромботической терапии с международным участием (FACT bridge 2021), научно-практической конференции НАТГ «Всемирный день тромбоза–2021» и премии НАТГ в области изучения тромбозов, кровотечений и патологии свертывания крови (2021 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с международным участием «Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика» (2021 г.), XXI Всероссийской школе ревматологов им. акад. В.А. Насоновой с международным участием (2022 г.), Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й Конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (2022 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО 06.06.2022 и на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 24 мая 2022 г. Проведение исследования одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО

РМАНПО (протокол №12 от 16.10.2019) и комитетом по этике при ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №25 от 19.12.2019).

По результатам работы была назначена стипендия Правительства Российской Федерации на 2021/2022 гг. (приказ №796 Минобрнауки России «О назначении стипендий Правительства Российской Федерации студентам (курсантам, слушателям) и аспирантам (адъюнктам), обучающимся по очной форме в государственных организациях, осуществляющих образовательную деятельность по образовательным программам высшего образования, находящихся в ведении федеральных государственных органов, на 2021/22 учебный год»).

Работы были отмечены на конкурсах: II место на конкурсе авторских рукописей 2020 г. «Система гемостаза — коагулопатии — массивные кровотечения — патология системы комплемента», организованного Национальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу и научно-практическим журналом «Тромбоз, гемостаз и реология» за работу «Антифосфолипидные антитела и уровни компонентов комплемента у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом»; II место на IX научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (27 марта 2021 г.) в секции «Конкурс молодых ученых, устные выступления» за выступление «Развитие достоверного антифосфолипидного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции».

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований

На большом клиническом материале сопоставлены результаты исследования IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β2-ГП1 двумя различными методами – с помощью ИФА и ХЛА; оценка полученных результатов была проведена с учетом уровней позитивности исследуемых аФЛ, полученных на основании средних значений группы контроля (n=100); показано, что для диагностики АФС и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА.

Оценена специфичность и чувствительных различных внекритериальных аФЛ в отношении не только диагноза АФС, но и его основных клинических проявлений (тромбозов и акушерской патологии); высокая специфичность исследованных внекритериальных аФЛ для диагностики АФС и клинических проявлений свидетельствует о диагностической значимости IgG анти-β2-ГП1DI и IgG/IgM аФс/Пт в верификации АФС у пациентов с сосудистыми осложнениями.

Доказана тесная взаимосвязь между IgG анти-β2-ГП1DI, IgG аФс/Пт и артериальными тромбозами; позитивность по IgG анти-β2-ГП1DI увеличивает риски артериальных тромбозов в 2,70 раз, а позитивность по IgG аФс/Пт – в 3,22 раза.

При анализе взаимосвязи внекритериальных аФЛ с невынашиванием беременности отмечено, что акушерская патология в анамнезе на поздних сроках гестации ассоциируется с позитивными значениями IgG анти-β2-ГП1DI.

Доказана взаимосвязь между тромбоцитопенией и позитивными значениями IgA анти-β2-ГП1.

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется тем, что дополнительное определение внекритериальных аФЛ позволит прогнозировать риски развития артериальных тромбозов, что будет способствовать снижению частоты инвалидизации и смертности пациентов. Кроме того, полученные результаты показали существенные преимущества определения аФЛ методом ХЛА, что существенно улучшит диагностику АФС.

Исследование различных серологических маркеров при тромбозах любой локализации и акушерской патологии позволило разработать алгоритм диагностики АФС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики определяется тем, что они являются весьма полезными и необходимыми для ревматологов при диагностике АФС и прогнозированию риска развития тромбоземболических осложнений и акушерской патологии у пациентов с АФС и СКВ. Основные результаты работы внедрены в практику ведения больных ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой» (справка о внедрении от 18 мая 2022 г. № 01.01-11/484; акт внедрения от 18 мая 2022 г.), а также в учебную программу подготовки ординаторов и циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой» (акт внедрения от 12 мая 2022 г.).

Ценность научных работ соискателя

Ценность научных работ состоит в том, что оценка риска развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ позволит проводить адекватную антикоагулянтную терапию в зависимости от профиля аФЛ. Разработанный алгоритм диагностики АФС позволяет получить информацию, необходимую для обоснованного комплексного лечения больных АФС. 12 ноября 2012 г. издан Приказ Министерства здравоохранения РФ N 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология», согласно которому пациенты с диагностически сложными случаями, пациенты без установленного окончательного диагноза, пациенты у которых отсутствует эффект от проводимой терапии и пациенты с высоким риском хирургического лечения нуждаются в оказании специализированной медицинской помощи. Определение внекритериальных аФЛ на амбулаторном этапе позволит сократить количество диагностически сложных случаев, а своевременное назначение антикоагулянтов в зависимости от профиля и уровней аФЛ будет способствовать снижению частоты летальности, инвалидизации, хирургических вмешательств (тромбэктомий), профилактировать развитие сосудистой недостаточности, вызванной посттромбофлебитическим синдромом.

Таким образом, ценность научных работ соискателя не вызывает сомнений, они могут быть рекомендованы к широкому внедрению в ревматологическую практику специализированных лечебных учреждений страны.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п.14

Положения о присуждении ученых степеней

В соответствии с Заключением об оригинальности № 50722-3 от 2022 г., проведенного «Экспертно-аналитическим центром РАН», установлено, что «оригинальный текст диссертации, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 90,52%, оставшимся 9,48% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименование учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т.п.

Таким образом, по результатам экспертного анализа на использование заимствованного материала без ссылки на автора и источник заимствования диссертация признана **оригинальной** (обладает высокой степенью оригинальности)».

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой», соответствует Паспорту специальности 3.1.27. – Ревматология (медицинские науки) и направлению исследования: «Совершенствование иммунологической и молекулярно-биологической диагностики ревматических заболеваний у взрослых и детей на разных стадиях развития».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени

По теме диссертации опубликовано 6 литературных обзоров, 5 оригинальных научных статей, 4 описания клинических случаев в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, и прочих журналах, 27 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Наиболее полно основные положения и выводы диссертационной работы отражены в следующих изданиях:

Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Оценка активности и повреждения органов при антифосфолипидном синдроме / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. - № 4. – С. 101-106.
2. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.М. Лиля // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 4-15.
3. Антифосфолипидные антитела и уровни компонентов комплемента у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Ф.А.

Чельдиева, А.А. Шумилова, А.М. Ли́ла, Т.М. Решетняк // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 1. – С. 81-89.

4. «Экстракритериальные» антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные) / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова, А.М. Ли́ла // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 5. – С. 18-25.

5. Ава́скулярный некроз при системной красной волчанке: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при мутации в гене V (Leiden) фактора свертывания крови (клиническое наблюдение) / Ф.А. Чельдиева, И.Г. Кушнарева, В.В. Бабак, А.Э. Храмов, Т.М. Решетняк // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 69-76.

6. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка: какое заболевание является причиной повреждения органов? / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок, Ю.О. Корсакова, А.М. Ли́ла // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58. – № 2. – С. 225-231.

7. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии / Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, К.С. Нурбаева, А.М. Ли́ла, Е.Л. Насонов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 4. – С. 4-21.

8. Нарушения гемостаза, тромбозы, антифосфолипидные антитела у пациентов с COVID-19 / Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, А.М. Ли́ла, Е.Л. Насонов // Consilium Medicum. – 2021. Т. 23. – № 1. – С. 35–42.

9. Тромбоэмболические осложнения при антифосфолипидном синдроме и анкилозирующем спондилите (Два клинических наблюдения из практики) / К.С. Нурбаева, Ф.А. Чельдиева, А.А. Шумилова, А.М. Ли́ла, Т.М. Решетняк // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 98-104.

10. Трудности ведения больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в сочетании с меланомой и инфильтративным туберкулезом (клинические наблюдения) / А.А. Шумилова, Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, А.М. Ли́ла // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 87-93.

11. Клиническое значение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин / Т.М. Решетняк, Ф.А. Чельдиева, М.В. Черкасова, А.М. Ли́ла // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 81-86.

Работы, опубликованные в прочих научных рецензируемых изданиях

1. Исследование антифосфолипидных антител иммуноферментным и хемилюминесцентными методами у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой (предварительные данные) / Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, М.В. Черкасова, А.М. Ли́ла // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 9. – С. 546-551.

Диссертация «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» рекомендуется

к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. – Ревматология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры ревматологии. Присутствовало на заседании 33 человека, из них докторов наук 11 человек, в том числе докторов наук по специальности 3.1.27. - «Ревматология» 10 человек.

Результаты голосования: «за» - 32 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет. Протокол № 6 от «06» июня 2022 г.

Годзенко Алла Александровна
доктор медицинских наук
Кафедра ревматологии,
профессор кафедры

Согласен на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Годзенко Аллы Александровны заверяю



Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
тел. + 7 (499) 252-21-04, +7 (499) 252-00-65, e-mail: rmapo@rmapo.ru

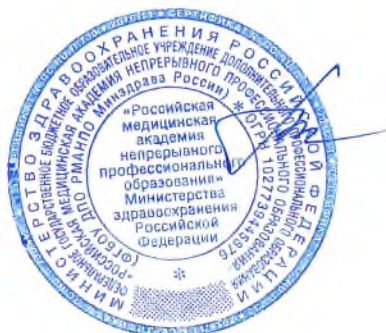
Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России:

Мирзаев Карин Бадавиевич
доктор медицинских наук
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 г. № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских наук, Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю



Чеботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь