Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д001.018.01.

в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 28.04.2016г.

Защита диссертации Петровой Е.В.

«Взаимосвязь между эрозивными изменениями в кистях и стопах, деформацией позвонков и минеральной плотностью кости при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва – 2016 г.

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д.001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по защите диссертации Петровой Елены Викторовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 28.04.2016г., протокол № 15

Заместитель председателя диссертационного совета

д.м.н., профессор Ш. Эрдес

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н. В.Н. Амирджанова

*Эрдес Ш:* Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 19, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 18 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ФИО | Научная степень | Шифр специальности |
| 1 | Эрдес Ш., заместитель председателя | д.м.н. | 14.01.22 |
| 2 | Амирджанова В.Н., ученый секретарь | д.м.н. | 14.01.22 |
| 3 | Дыдыкина И. С. | к.м.н. | 14.01.22 |
| 4 | Алекберова З.С. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 5 | Александрова Е.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 6 | Алексеева Л.И. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 7 | Ананьева Л.П. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 8 | Балабанова Р.М. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 9 | Галушко Е.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 10 | Гордеев А.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 11 | Денисов Л.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 12 | ЖиляевЕ.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 13 | Каратеев Д.Е. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 14 | Кузьмина Н.Н | д.м.н. | 14.01.22 |
| 15 | Муравьев Ю.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 16 | Попкова Т.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 17 | Сигидин Я.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 18 | Соловьев С.К. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 19 | Чичасова Н.В. | д.м.н. | 14.01.22 |

В повестке дня совета защита диссертации Петровой Е.В. на тему «Взаимосвязь между эрозивными изменениями в кистях и стопах, деформацией позвонков и минеральной плотностью кости при ревматоидном артрите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Диссертация выполнена в лаборатории изучения безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Диссертация принята к защите 26.02.2016, протокол № 4.

Научный руководитель кандидат медицинских наук, Дыдыкина Ирина Степановна, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты: Ершова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева»;

Родионова Светлана Семеновна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического центра остеопороза Федерального государственного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего последипломного образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова лечебного факультета)

Слово для оглашения документов, имеющихся в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета д.м.н. Амирджановой В.Н.

*В.Н. Амирджанова* (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

Соискатель Петрова Елена Викторовна 1987 года рождения. В 2010 окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. В 2015 году окончила обучение в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Работает врачом ревматологом в клинике «Будь Здоров» (ООО "Клиника ЛМС") по адресу Москва, ул. Последний переулок, д.28. Тема кандидатской диссертации была утверждена 20 ноября 2012 г., научным руководителем назначена Дыдыкина Ирина Степановна. В период подготовки диссертации сданы кандидатские экзамены, опубликовано 5 статей, 4 из них в журналах, рекомендованных ВАК, и ряд тезисов, все это представлено в автореферате. Первичная экспертиза проведена в нашем учреждении 29 июня 2015 года, проходила она достаточно активно и заинтересовано, с большим количеством уточняющих вопросов. Рецензию подготовил заведующий лабораторией стандартизации терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» д.м.н. Олюнин Юрий Александрович, высоко оценивший работу. В качестве рецензента также выступила доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии Института Дополнительного профессионального образования 1-го ГМУ им. И.М. Сеченова Чичасова Наталья Владимировна, которая высоко охарактеризовала работу, сделала ряд замечаний и дала советы по их исправлению. Все высказанные рецензентами замечания были учтены и исправлены при дальнейшей подготовке диссертации к защите. Полный текст диссертации Петровой Е.В. был размещен на сайте нашего института 16 февраля 2016 года. Заявление от соискателя о представлении диссертации к защите и документы были приняты 18.02.2016. Заключение членов экспертной комиссии диссертационного совета о соответствии диссертации заявленной специальности 14.01.22 - ревматология, искомой степени кандидата медицинских наук и полноте изложения материалов диссертации в автореферате и опубликованных работах подготовлено 25.02.2016 членами диссертационного совета д.м.н. Алексеевой Л.И., д.м.н. Каратеевым Д. Е. и д.м.н., профессором Сигидиным Я.А. После проведения экспертизы, диссертация была принята к защите на заседании диссертационного совета 26.02.2016 (протокол № 4). Официальными оппонентами назначены доктор медицинских наук Ершова Ольга Борисовна и доктор медицинских наук Родионова Светлана Семеновна, в качестве ведущей организации - Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего последипломного образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выбор оппонентов и ведущей организации обоснован широкой известностью ученых в области изучаемой проблемы, обсуждаемой в диссертации соискателя, подтвержден достаточным количеством публикаций по теме диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, подтверждено документами. Защита была назначена на 28 апреля 2016 года, дано разрешение на распечатывание и рассылку автореферата. На официальном сайте ВАК Министерства образования и науки РФ и официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.ru.) 26.02.2016г. сделаны соответствующие объявления, размещен текст автореферата, отзыв научного руководителя. Рассылка автореферата осуществлена 3 марта 2016 г. по списку, рекомендованному ВАК и дополненному диссертационным советом В период с 14 по 15 марта 2016 г. все члены диссертационного совета получили автореферат. В материалах личного дела имеется акт о проверке первичной документации, справка о внедрении результатов диссертации в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заключение экспертного центра на антиплагиат. Материалы личного дела и документы предварительной экспертизы диссертации соответствуют требованиям Положения ВАК.

*Ш Эрдес.:* Слово предоставляется соискателю. (Петрова Е.В. излагает основные положения диссертации)

*Ш. Эрдес.:* Спасибо, Елена Викторовна. Пожалуйста, кто хотел бы задать вопрос Елене Викторовне? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич!

*Д.Е. Каратеев:* В вашей работе достаточно однозначно прослеживается связь приема глюкокортикоидов с развитием эрозивного процесса. В некоторых научных исследованиях были получены похожие результаты, но во многих работах получены другие результаты, указывающие, что глюкокортикоиды замедляют развитие эрозивного процесса в кистях и стопах у больных ревматоидным артритом. Как вы можете это прокомментировать? И второй вопрос: как вы считаете, какие результаты будут у мужчин с ревматоидным артритом?

*Е.В. Петрова:* Спасибо большое Дмитрий Евгеньевич за ваши вопросы. Действительно, имеются данные как о протективном, так и о негативном действии глюкокортикоидов на костную ткань. Есть работы по изучению анти-эрозивных эффектов глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. Наше исследование одномоментное и оно показало, что на фоне приема глюкокортикоидов выраженность эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах выше, остеопороз хотя бы в одном участке скелета встречался чаще. По-видимому, этой объясняется тем, что ГК назначаются больным с высокой клинико-лабораторной активностью, что отражается на прогрессировании числа эрозий. По поводу того какие данные могут быть получены у мужчин, нельзя дать однозначного ответа, этот вопрос требует специального изучения и проведения дополнительных исследований.

*Ш. Эрдес:* Пожалуйста, какие вопросы еще есть?

*Е.В. Жиляев:* При построении дискриминантных моделей какой критерий вы использовали для остановки пошагового отбора? Почему было выбрано именно 5 критериев? Каким способом было выбрано 2 пороговых точки?

*Е.В. Петрова:* Спасибо за ваши вопросы. При построении дискриминантных моделей были использованы те факторы, по которым были получены достоверные различия. При оценке дискриминантной функции мы взяли за основу две точки порогового значения, при которых чувствительность и специфичность формулы были выше.

*Ш. Эрдес:* Пожалуйста, еще вопросы?

*В.Н. Амирджанова:* По поводу практической стороны использования представленных моделей по оценке риска деформаций позвонков. Если у пациентов будет низкий риск возникновения деформаций позвонков, нужно ли назначать им анти-остеопоротическое лечение? Или вы рекомендуете назначение лечения только пациентам с умеренным и высоким риском?

*Е.В. Петрова:* Спасибо за ваши вопросы, Вера Николаевна. Мы рекомендуем проведение лечебно-профилактических мероприятий и назначение антирезорбтивных препаратов пациентам с умеренным и высоким риском возникновения деформаций позвонков, но конечно же нужно рассматривать каждого пациента отдельно с учетом анамнестических и клинических данных.

*Ш. Эрдес:* Почему в вашем исследовании вы не анализировали показатели АЦЦП?

*Е.В. Петрова:* Поскольку наше исследование является фрагментом многоцентровой программы, изначально определение этого показателя не было включено, так как в других клинических центрах не всегда была возможность проведения исследования на определение АЦЦП. Данных по этому показателю у наших больных тоже было недостаточно, поэтому мы решили не включать в наше исследование анализ АЦЦП.

*Ш. Эрдес:* Спасибо. Еще есть вопросы? Очень хорошее обсуждение, а еще у нас впереди уважаемые оппоненты. Если вопросов больше нет, мы объявляем технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения диссертационного совета по диссертации Петровой Е.В.

Продолжаем заседание. Слово предоставляется научному руководителю к.м.н. Дыдыкиной Ирине Степановне.

*И.С. Дыдыкина:* характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Большинство будут согласны с Вашей оценкой.

А теперь слово ученому секретарю Амирджановой В.Н.

*В.Н. Амирджанова:* В материалах личного дела соискателя имеется заключение организации, в которой была выполнена диссертация (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) о результатах проведенной первичной экспертизы работы. В соответствии с положениями ВАК в диссертационный совет представлен положительный отзыв ведущей организации Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего последипломного образования «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 8 страницах текста, в котором тщательно и подробно анализируется исследование. Отзыв составлен и подписан Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Отзыв положительный, в нем подчеркивается научная новизна, практическую значимость (отзыв прилагается).

На диссертацию и автореферат поступили 4 положительных отзыва от Меньшиковой Ирины Вадимовны - доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии №1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации; Пешехоновой Людмилы Константиновны - доктора медицинских наук, заведующей ревматологическим отделением Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «Российские железные дороги», главного ревматолога Дирекции медицинского обеспечения ЮВжд; Мясоедовой Светланы Евгеньевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Меньшиковой Ларисы Васильевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой семейной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзывах подчеркивается научная и практическая значимость полученных результатов, принципиальных замечаний нет, вопросов, требующих ответа, нет.

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое, Вера Николаевна. Я хочу предоставить слово официальному оппоненту профессору Ершовой Ольге Борисовне, доктору медицинских наук, заместителю главного врача по лечебной работе государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева». Пожалуйста!

*О.Б. Ершова:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме) Принципиальных замечаний по диссертации Петровой Е.В. нет. Диссертация является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение ряда важных научно-практических задач, имеющих значение для развития ревматологии. Диссертация Петровой Елены Викторовны соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК при Министерстве образования и науки РФ от 24 сентября 2013 года, а также специальности 14.01.22 – ревматология. Автор диссертации заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук. В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы: в работе получены данные о взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями в кистях и стопах при ревматоидном артрите, минеральной плотностью кости осевого и периферического скелета и деформациями позвонков, что подтверждает общность патогенетических механизмов локальной и генерализованной потери костной ткани. При этом известно, что при остеопорозе ключевую роль в ускорении резорбтивных процессов играют гормональные факторы, прежде всего - снижение выработки половых гормонов, активно участвующих в регуляции костного ремоделирования. При ревматоидном артрите основные проявления все-таки относятся к воспалительному процессу. Как Вы считаете, что в большей степени определяет общность патогенетических механизмов потери костной ткани при ревматоидном артрите и остеопорозе?

*Е.В. Петрова:* Отвечая на ваш вопрос, что в большей степени определяет общность патогенетических механизмов потери костной ткани при ревматоидном артрите и остеопорозе, можно с уверенностью сказать, что это возраст, время наступления и длительность менопаузы. Однако, работы, проведенные как в нашем институте, так и за рубежом, свидетельствуют о том, что важным показателем снижения минеральной плотности кости является назначение глюкокортикоидов, длительность приема глюкокортикоидов и кумулятивная доза, а также возраст начала ревматоидного артрита и переломы в анамнезе.

*О.Б. Ершова:* По результатам работы Вы делаете заключение, что длительный прием глюкокортикоидов оказывает негативное влияние на минеральную плотность кости. В группе, получавших терапию глюкокортикоидами, показатели количества эрозий, суженных щелей и суммарного индекса Шарпа были выше, чем в группе никогда не получавших глюкокортикоиды. В то же время глюкокортикоиды являются базовыми противовоспалительными препаратами, использующимися при ревматоидном артрите, в том числе для предупреждения развития и прогрессирования эрозивного процесса при данном заболевании. Как Вы считаете, есть ли здесь какое-то противоречие? И можно ли гипотетически предположить, что одновременное назначение глюкокортикоидов и анти-резорбтивных препаратов должно привести не только к снижению риска развития остеопороза, но и к уменьшению образования эрозий при ревматоидном артрите?

*Е.В. Петрова:* Действительно, глюкокортикоиды рассматриваются как основные противовоспалительные препараты. Имеются данные как о протективном, так и о негативном действии глюкокортикоидов на костную ткань при РА. Есть работы по изучению анти-эрозивных эффектов глюкокортикоидов при ревматоидном артрите, такая работа была проведена в том числе в научно-исследовательском институте ревматологии, однако длительность наблюдения в этих исследованиях составила не более 1-2 лет. В ходе больших исследований, например, исследовании Van Staa, было установлено что глюкокортикоиды способствуют снижению минеральной плотности кости, что является фактором риска переломов и не существует безопасной дозы глюкокортикоидов. Установлено, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности остеокластов и увеличением костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов и уменьшением костеобразования. Наше исследование одномоментное и оно показало, что на фоне приема глюкокортикоидов выраженность эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах выше, остеопороз хотя бы в одном участке скелета встречался чаще.

*О.Б. Ершова:* Очень интересное наблюдение и заключение, что возникновение ревматоидного артрита в период формирования пика костной массы негативно отражается на минеральной плотности кости. Как Вы считаете, в порядке дискуссии, может ли быть полезным в плане достижения максимального пика костной массы подключение при таком развитии болезни раннего анти-остеопоротического лечения?

*Е.В. Петрова:* Вопрос о назначении анти-остеопоротических препаратов в дебюте ревматоидного артрита в том числе у пациентов, заболевших до пика формирования костной массы требует специального изучения и проведения дополнительных исследований.

*Ш. Эрдес:* Спасибо за вопросы и исчерпывающие ответы. Приглашаем второго оппонента Родионову Светлану Семеновну, руководителя научно-клинического центра остеопороза Федерального государственного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова». Пожалуйста!

*С.С. Родионова:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Диссертационная работа полностью отвечает требованиям пункта 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – ревматология. Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако при знакомстве с работой возникли некоторые вопросы, на которые необходимо получить разъяснения. Прежде всего, термин «деформация тел позвонков» очень широкий, так как причиной деформации может быть не только перелом. И его использование исключает возможность установления истинного количества переломов на фоне вторичного остеопороза при ревматоидном артрите.

*Е.В. Петрова*: Спасибо за ваш отзыв и ваши вопросы, Светлана Семёновна. В больших исследованиях, посвящённых изучению изменений позвонков у больных ревматоидным артритом, общепринято использовать термин «деформации» позвонков. Для определении деформаций позвонков, мы использовали метод Genant, согласно которому степень деформации оценивается с помощью градации индекса тел позвонков: нормальный недеформированный позвонок с индексом тел позвонков больше 0,8; слабая деформация позвонка, индекс тел позвонков от 0,76 до 0,79; умеренная деформация позвонка, индекс тел позвонков от 0,61 до 0,75; выраженная деформация позвонка, индекс тел позвонков ≤ 0,60. В нашем исследовании и переломы и деформации расценивались как «деформации позвонков».

*С.С. Родионова:* При оценке влияния возраста начала заболевания на особенности рентгенологических изменений и минеральной плотности кости среди пациентов в возрасте до 30 лет у 30% больных были указания на менопаузу. Причина менопаузы в таком возрасте?

*Е.В. Петрова:* В группе больных, заболевших ревматоидным артритом до 30 лет средний возраст больных на момент обследования, составил 37,8+12,7 лет, длительность заболевания составила 15 лет, частота менопаузы составила 30%, из них у 5% больных была хирургическая менопауза, у 8% ранняя менопауза до 45 лет.

*С.С. Родионова:* В этом же разделе, таблица 6 «влияние возраста начала заболевания» у пациенток из группы заболевших до 30 лет и с достоверно большей длительностью болезни на момент включения в исследование с двумя другими группами старшего возраста на момент начала заболевания оказалась сопоставимой длительность приема и кумулятивная доза глюкокортикоидов, как вы можете это объяснить?

*Е.В. Петрова:* На момент обследования глюкокортикоиды принимали в 1й группе 23,8% больных, во 2й группе 43,6%, в 3й группе 34,8% больных. Длительность приема глюкокортикоидов и кумулятивная доза были сопоставимы, несмотря на различия по длительности ревматоидного артрита, по-видимому по мере достижения эффекта суточная доза глюкокортикоидов титровалась, вплоть до полной отмены.

*С.С. Родионова:* В таблице 9, почему индекс Шарпа достоверно больше в группе получавших глюкокортикоиды? Если считать, что в данной таблице приведен корректный материал, то создается впечатление, что глюкокортикоиды не только не снижают интенсивность развития деструктивно процесса, а даже его усиливают, думаю, что причина не в глюкокортикоидах, а в некорректном разделении больных на группы.

*Е.В. Петрова:* Как я уже говорила ранее, отвечая на вопрос Ольги Борисовны, в литературе имеются данные как о протективном, так и о негативном действии глюкокортикоидов на костную ткань. Очевидно, что ГК назначаются наиболее клинически активным больным. При непрерывно прогрессирующем течении заболевания их не всегда удается отменить. Есть работы по изучению анти-эрозивных эффектов глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. В ходе крупных научных исследованиях было установлено, что глюкокортикоиды способствуют снижению минеральной плотности кости, что является фактором риска переломов и не существует безопасной дозы глюкокортикоидов. Установлено, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности остеокластов и увеличением костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов и уменьшением костеобразования. Наше исследование одномоментное и оно показало, что глюкокортикоиды негативно влияют на костную ткань, вызывая генерализованную и локальную потерю костной ткани.

*С.С. Родионова:* Спасибо.

*Ш. Эрдес:* Переходим к обсуждению работы. Кто хотел бы высказаться? Дмитрий Евгеньевич Каратеев, пожалуйста.

*Д.Е. Каратеев:* Эта работа с моей точки зрения интересна тем, что она подчеркивает, что ревматоидный артрит сложное заболевание, которое существенно меняется в зависимости от длительности болезни. В данном исследовании показаны пациенты со средней длительностью заболевания 12 лет и здесь мы видим негативное влияние терапии глюкокортикоидами и длительности заболевания на костную ткань. Если говорить о патогенетических механизмах потери костной ткани у таких пациентов, несомненно их роль меняется с течением болезни, какую роль здесь играет назначение патогенетической терапии однозначно сказать невозможно. Но на основании этих данных, я бы сказал, что механизмы, связанные с системной костной резорбцией с течением времени, начинают играть большую роль. И действительно необходимо выделять такие группы пациентов с высоким риском остеопороза и переломов позвонков и проводить профилактические мероприятия. Вот в этом я считаю огромная практическая и теоретическая значимость этой работы, поэтому ее нужно поддержать. Соискатель заслуживает присуждения искомой степени.

*Ш. Эрдес:* Спасибо, Дмитрий Евгеньевич. Пожалуйста, Александр Викторович.

*А.В. Смирнов:* Уважаемые коллеги, я тоже хочу поддержать эту работу, не только потому что в этой работе использованы различные диагностические методы, диагностика остеопороза, определение деформаций позвонков и суммарного количества эрозий. Эта работа навела меня на разные мысли, потому что диссертация не только должна отвечать на вопросы, но она должна и ставить какие-то новые вопросы. Ведь оказалось, что молодые женщины 37 лет, болеющие более 15 лет, имели по качеству такие же кости, как и женщины со средним возрастом 62 года, но болеющие ревматоидным артритом в два раза меньше. В тоже время пациентки старше 50 лет имеют высокий риск развития деформаций позвонков и переломов, так как у них добавляются такие факторы риска как менопауза, возраст, а также у них быстро протекают эрозивно-деструктивные изменения костной ткани. И необходимо изучить влияние анти-резорбтивной терапии и витамина Д на группы больных с ревматоидным артритом, возможно применение этих препаратов позволит замедлить прогрессирование ревматоидного артрита. Так же хочу сказать о Елене Викторовне, что она сама освоила все методы, используемые в работе, она сама анализировала результаты денситометрического обследования и проводила рентгеноморфометрию методом Дженант. Поэтому я поддерживаю эту работу, она прекрасна и ставит новые вопросы, новые цели и задачи и это то, что нужно для любой кандидатской диссертации.

*Ш. Эрдес:* Спасибо, Александр Викторович. Пожалуйста, Алексеева Людмила Ивановна.

*Л.И. Алексеева:* Мне тоже разрешите поддержать эту работу. В этой работе подчеркнуто, что у молодых пациентов ревматоидным артритом страдает минеральная плотность кости. И если мы говорим о тех пациентах, которые заболели до 30 лет, мы можем обсуждать влияние различных факторов на костную ткань, но именно активность ревматоидного артрита у лиц молодого возраста играет основную роль в снижении минеральной плотности костной ткани и это новый факт, который подтвердила Елена Викторовна. И это ставит вопрос о ведении таких больных, в том числе назначение раннего анти-резорбтивного лечения у пациентов молодого возраста. Поэтому я полностью поддерживаю эту работу. Я высоко оцениваю исследования доктора Петровой Е.В.

*Ш. Эрдес:* Спасибо, Людмила Ивановна.

Соискателю предоставляется заключительное слово (для ответа на вопросы, возникшие в ходе обсуждения).

*Е.В. Петрова* благодарит научного руководителя, рецензентов, оппонентов, членов диссертационного совета.

*Ш. Эрдес:* Теперь переходим к голосованию. Предлагаю назначить счётную комиссию в составе д.м.н. Жиляева Е.В., д.м.н. Ананьевой Л.П.. и д.м.н., Александровой Е.Н. Возражений нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования. Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Ананьевой Л.П.

*Л.П. Ананьева:* уважаемый президиум, члены диссертационного совета, комиссия в составе 3 человек (председатель - д.м.н., проф. Л.П. Ананьева, члены комиссии - д.м.н. проф. Жиляев Е.В., и д.м.н. Александрова Е.Н.) избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Петровой Е.В. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человек. Присутствуют на заседании 19, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 18 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Роздано бюллетеней 19. Оказалось в урне 19 бюллетеней.

Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Петровой Е.В.: ЗА – 19, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет.

*Ш Эрдес:* Протокол счетной комиссии принимаем? Кто - ЗА? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно, все проголосовали ЗА присуждение ученой степени доктора медицинских наук. Спасибо большое.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-19, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 19 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана концепция о взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями в кистях и стопах, минеральной плотностью кости (МПК) осевого и периферического скелета, деформациями позвонков, что подтверждает общность патогенетических механизмов локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом (РА). Предложена прогностическая математическая модель для выявления больных с высоким риском деформаций позвонков при РА. Доказана взаимосвязь между увеличением показателя числа эрозий в кистях и стопах, снижением индекса деформаций позвонков в грудном отделе позвоночника, уменьшением МПК осевого и периферического скелета у больных РА. Определены факторы риска возникновения деформаций позвонков, среди которых - высокий суммарный индекс Шарпа, низкая МПК в дистальном отделе предплечья (ДОП), низкий индекс деформаций позвонков в грудном и поясничном отделах позвоночника, малотравматичный перелом периферических костей скелета в анамнезе до установления диагноза РА.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в России, проанализированы показатели эрозивно-деструктивных изменений в кистях и стопах, деформации позвонков и МПК осевого и периферического скелета у пациентов разного возраста, в том числе на момент начала заболевания, с учетом характера противовоспалительной терапии, клинико-лабораторных показателей. Изучены и выделены переменные, определяющие связь между эрозиями в кистях и стопах, деформациями позвонков и МПК. Выделены наиболее значимые факторы риска эрозивных изменений в кистях и стопах и деформаций позвонков при РА.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс существующих базовых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, современных методов статистической обработки данных, применяемых в медицине. Проведено тщательное всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» основные результаты работы с целью выделения группы больных РА с высоким риском возникновения деформаций позвонков, снижения МПК, для выбора тактики дальнейшего ведения больных. Предложены математические модели для прогнозирования значения суммарного индекса Шарпа и возникновения деформаций позвонков у больных РА, которые могут быть использованы в клинической практике. Представлены рекомендации, согласно которым при прогнозировании возникновения деформаций позвонков следует учитывать, прежде всего, показатель количества эрозий в кистях и стопах, переломы костей в анамнезе, в том числе, до установления диагноза РА, возраст на момент обследования и длительность приема ГК (мес.). Создана система практических рекомендаций по ведению групп больных РА с высоким риском возникновения деформаций позвонков. Обоснованы рекомендации по проведению денситометрического исследования длительно-болеющим пациентам РА независимо от возраста или получающим ГК (> 3 мес.) с последующим решением вопроса о назначении антиостеопоротической терапии. Показано, что больным с 3-4 рентгенологической стадией РА по Штейнброкеру или с суммарным индексом Шарп более 151 балла в комплексную терапию РА необходимо включать мероприятия по профилактике и лечению ОП и переломов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что комплекс, используемых авторов методов исследования, соответствует цели и задачам исследования; применение статистических методов, выполнено на современном уровне. Научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными. При проведении исследования использованы стандартные методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, рекомендованные российскими и международными специалистами, использовано сертифицированное оборудование.

Теория взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями в кистях и стопах, снижением МПК и деформациями позвонков построена на опубликованных в зарубежной и отечественной литературе данных и согласуется с опубликованными ранее работами других авторов по данной тематике. Идея базируется на результатах собственного исследования и обобщения передового опыта по изучению клинико-рентгенологической характеристики суставов кистей, стоп и позвоночника, оценки МПК различных участков скелета; по определению взаимосвязи между эрозивно-деструктивными изменениями в кистях и стопах, снижением МПК и деформациями позвонков. Использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике. Использованы современные методики сбора и обработки результатов исследования с применением программ MS Excel и SPSS (версия 16.0) (включающая в себя, в том числе корреляционный, дискриминантный анализ и метод ROC-кривых).

Достоверность результатов базируется на анализе результатов одномоментного когортного клинического исследования с последовательным включением 164 пациентов РА по обращаемости, обследованных в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Использован спектр современных инструментальных методов диагностики;

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» тема № 344 «Остеопороз при РА: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» (государственный регистрационный номер: 01201154067).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, в получении и разработке исходных данных. В соответствии с поставленной целью работы соискатель изучила и проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме, которую подробно изложила в литературном обзоре. Автор освоила методику оценки деформаций позвонков по методу Genant, которую применила при анализе рентгенограмм 164 пациентов, включенных в исследование. Освоила и самостоятельно проводила обследование больных на рентгеновском денситометре «Hologic Discovery» с определением МПК в трех отделах скелета; оценка рентгенологической выраженности РА проведена с использованием метода Sharp/van der Heijde (под руководством д.м.н. А. В. Смирнова). Осуществляла сбор и оценку клинико-анамнестического и суставного статуса больных с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Непосредственно автором обследовано 136 больных. В соответствии с планом исследования, полученные данные занесены в общую электронную базу. Соискателем изучены методы параметрической и непараметрической статистики, самостоятельно произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных (в т.ч. корреляционный и дискриминантный анализ) с применением программ MS Excel и SPSS (версия 16.0). Результаты проведенной работы сопоставлены с данными других авторов. На их основании диссертантом сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Соискатель самостоятельно апробировала результаты исследования, оформила рукопись диссертации, подготовила основные публикации и выступления по выполненной работе. На тему диссертации опубликовано 20 печатных работ: 5 статей, 4 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. 15 тезисов опубликованы в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

На заседании 28 апреля 2016г диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Взаимосвязь между эрозивными изменениями в кистях и стопах, деформацией позвонков и минеральной плотностью кости при ревматоидном артрите» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, и принял решение присудить Петровой Елене Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 18 докторов наук (по специальности 14.01.22 -ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя диссертационного совета,

д.м.н., профессор

Эрдес Шандор

Ученый секретарь диссертационного совета,

д.м.н.

Амирджанова Вера Николаевна

28.04.2016