Федеральное агентство научных учреждений

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

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

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.

на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 30.09.2016г.

Защита диссертации Королевой М.В.

«Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе», 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 агентства научных учреждений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Королевой Марины Валерьевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 30.09.2016г., протокол № 31

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н. И.С. Дыдыкина

*Е.Л.* *Насонов:* Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 16, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 15 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ФИО | Научная степень | Шифр специальности |
| 1 | Насонов Е.Л., председатель | д.м.н. | 14.01.22 |
| 2 | Эрдес Ш., заместитель председателя | д.м.н. | 14.01.22 |
| 3 | Дыдыкина И. С., ученый секретарь | 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 | Ананьева Л.П. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 7 | Амирджанова В.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 8 | Галушко Е.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 9 | Гордеев А.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 10 | Денисов Л.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 11 | Жиляев Е.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 12 | Каратеев Д.Е. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 13 | Кузьмина Н.Н | д.м.н. | 14.01.22 |
| 14 | Муравьев Ю.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 15 | Попкова Т.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 16 | Соловьев С.К. | д.м.н. | 14.01.22 |

В повестке дня совета защита диссертации Королевой М.В. на тему «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре пропедевтики внутренних болезней.

Диссертация принята к защите 30.06.2016 г. протокол № 25 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре пропедевтики внутренних болезней (650029, Кемерово, ул. Ворошилова, дом 22а).

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор Раскина Татьяна Алексеевна, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафед­рой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследователь­ский медицинский университет имени Н. И. Пи­рогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Князева Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Меньшиковой Ларисой Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой семейной медицины)

Слово для оглашения документов соискателя, предоставляется ученому секретарю диссертационного совета к.м.н. Дыдыкиной И.С.

*И.С. Дыдыкина* (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта):

Соискатель Королева Марина Валерьевна, 1984 года рождения. В 2007 окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности лечебное дело. После окончания была направлена на обучение в клиническую ординатуру на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Кемеровской государственной медицинской академии, которую окончила в 2010году. В настоящее время обучается в очной аспирантуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. В 2013 году прошла первичную переподготовку по специальности «Ревматология» в ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России. Полный текст диссертации Королевой М.В. был размещен на сайте нашего института 14 июня 2016 года. Диссертация отредактирована в соответствии с требованиями ГОСТа. Заявление от соискателя о представлении диссертации к защите и документы были приняты 20.06.2016. Представлен положительный отзыв научного руководителя проф. Раскиной Т.А. 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, а также оценке авторского вклада подготовлено членами диссертационного совета д.м.н. проф. Муравьевым Ю. В., д.м.н. Галушко Е.А. и д.м.н., профессором Соловьевым С.К. 29.06.2016г После проведения экспертизы, диссертация была принята к защите на заседании диссертационного совета 30.06.2016 (протокол № 25). Официальными оппонентами назначены доктор медицинских наук, профессор Шостак Надежа Александровна и доктор медицинских наук, профессор Князева Лариса Александровна, в качестве ведущей организации - Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кандидатуры оппонентов и ведущей организации соответствуют требованиям ВАК, выбор подтвержден достаточным количеством публикаций по теме диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, подтверждено документами. Защита была назначена на 30 сентября 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.) 01.07.2016г. сделаны соответствующие объявления, размещен текст автореферата. В материалах личного дела присутствуют выписка из протокола об утверждении темы кандидатской диссертации от 20 декабря 2011 г., решение комитета по этике и доказательности медицинских научных исследования Кемеровской государственной медицинской академии, справка о сдаче экзаменов кандидатского минимума по английскому языку, истории и философии науки, ревматологии, все экзамены сданы на «отлично», справка о том, что соискатель проходит обучение в аспирантуре в настоящее время. Также представлен акт проверки первичной документации. Материалы диссертации внедрены в практику ГБОУ ВПО «Кемеровской государственной медицинской академии» Минздрава России и ГАУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Рассылка автореферата осуществлена 08 июля 2016 г. по списку, рекомендованному ВАК и дополненному диссертационным советом, в период с 25 по 29 августа 2016 г. все члены диссертационного совета получили автореферат. Материалы личного дела и документы предварительной экспертизы диссертации соответствуют требованиям Положения ВАК. Таким образом, на основании всех перечисленных документов, публикаций, сданных кандидатских экзаменов соискатель может представлять свой доклад на нашем совете.

*Е.Л. Насонов:* Пожалуйста, Вам слово, Марина Валерьевна. (Королева М.В. излагает основные положения диссертации)

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Пожалуйста, коллеги, какие вопросы есть к диссертанту? Пожалуйста, Лев Николаевич.

*Л.Н. Денисов:* Марина Валерьевна, первый вопрос такой: за 48 месяцев наблюдения менялась ли у этих больных антиостеопоротическая терапия? Была ли терапия стабильной, или может быть, пациенты что-то принимали дополнительно? И какие препараты больные получали?

И второй вопрос: у Вас через 36 и 48 месяцев зарегистрирована отрицательная динамика по суставам – увеличение количества припухших и болезненных суставов. Проводилась ли этим пациентам рентгенография или МРТ исследование в динамике?

*М.В. Королева:* Уважаемый Лев Николаевич! Спасибо за вопрос. Терапия была стабильной на протяжении всего периода наблюдения (48 месяцев). Больные в зависимости от группы получали только комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом или монотерапию метотрексатом, препараты кальция и витамина Д. Никакой другой терапии протоколом исследования не подразумевалось.

К сожалению, мы не проводили в динамике у данных пациентов ни рентгенографию, ни МРТ-исследование. Поэтому достоверно проследить зависимость деструктивных изменению суставов от активности заболевания за 48 месяцев терапии не представляется возможным. Хотя это было бы, безусловно, интересно.

*Е.Л. Насонов:* Хорошо. Дмитрий Евгеньевич, пожалуйста.

*Д.Е. Каратеев:* Уважаемая Марина Валерьевна! Обращает на себя внимание тот факт, что нарастание минеральной плотности кости у пациентов с комбинированной терапией ритуксимабом и метотрексатом было хотя и достоверным, но незначительным в абсолютных числах. При этом больные антиостеопоротические препараты не получали. Приходит мысль, что если бы пациенты получали антиостеопоротическую терапию, то нарастание минеральной плотности кости было бы существенно больше. Как Вы оцениваете, какой вклад в реальную клиническую практику вносит именно комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом?

*М.В. Королева:* Спасибо за вопрос, Дмитрий Евгеньевич! Действительно, если бы больные получали антирезорбтивную терапию, то прирост минеральной плотности кости был бы более значительным. В литературе, обсуждаются два механизма антиостеопоротического эффекта: снижение активности ревматоидного артрита и влияние на иммунные звенья костного ремоделирования (снижение экспрессии RANKL, увеличение отношения OPG/RANKL в сыворотке)

*Е.Л. Насонов:* Пожалуйста, какие еще вопросы? Вера Николаевна, пожалуйста.

*В.Н. Амирджанова:* Уважаемая Марина Валерьевна, конечно, данные, полученные Вами очень интересны, но я хотела бы уточнить: больные в Вашем исследовании получали низкие дозы метотрексата, в среднем 13 мг. А каков был режим дозирования ритуксимаба?

*М.В. Королева:* Уважаемая Вера Николаевна! Спасибо за вопрос. Ритуксимаб больные получали по 1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом 14 дней, повторные курсы – 1 раз в 12 месяцев

*В.Н. Амирджанова:* Доза не менялась?

*М.В. Королева:* Нет, доза не менялась.

*В.Н. Амирджанова:* Спасибо.

*Е.Л. Насонов:* Пожалуйста, Ирина Степановна.

*И.С. Дыдыкина:* Марина Валерьевна, у меня вопрос в связи с тем, что интересовало Дмитрия Евгеньевича. Первый вопрос: сколько у Вас было больных с исходными показателями, соответствующими остеопорозу и нуждавшихся в антиостеопоротической терапии? Второй вопрос: у какого количества пациентов, получавших ритуксимаб, данная терапия могла быть отменена в связи с достаточной эффективностью и нормальными показателями минеральной плотности кости? И последний вопрос: у пациентов «ответчиков» на терапию, получавших ритуксимаб и метотрексат, какой отдел скелета больше реагировал на лечение? У Вас было два отдела: шейка бедра и поясничный отдел позвоночника.

*М.В. Королева:* Уважаемая Ирина Степановна! Спасибо за вопросы. По поводу последнего вопроса, хочу сказать, что более значимые изменения минеральной плотности кости мы регистрировали в шейке бедра. В поясничном отделе позвоночника показатели были стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

При включении в исследование, по результатам первой денситометрии у 16 человек из 44 был выявлен остопороз.

Что касается кандидатов на отмену терапии ритуксимабом, из 44 человек уровня продолжительной ремиссии по DAS28 достигли 6 человек, однако, показатели денситометрии оставались на уровне остеопении. Нормальных значений минеральной плотности кости мы не наблюдали.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо. Больше вопросов нет? Следует отменить, что относительно недавно мы подробно обсуждали эту работу и многие вопросы были разъяснены. Наверное, будет еще возможность сказать несколько слов во время выступлений, поскольку очень интересная диссертация,

Сейчас небольшой технический перерыв, в ходе которого будут розданы членам диссертационного совета проекты заключения.

Всё, спасибо. Теперь слово предоставляется научному руководителю. Татьяна Алексеевна, можете сказать несколько слов по поводу своей ученицы.

*Т.А. Раскина:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, Ирина Степановна, члены диссертационного совета! Разрешите поблагодарить всех за возможность защиты нашей работы в Диссертационном совете Вашего замечательного Института ревматологии. Две основные характеристики моей ученицы: невероятная работоспособность и целеустремленность, о чем свидетельствует факт защиты на 3-ем году аспирантуры при наличии двух маленьких детей. А в качестве пожелания – продолжение совместной работы в последующем, поскольку, как мне кажется, этот соискатель представляет ценность не только для практического здравоохранения (официальный отзыв прилагается).

*Е.Л. Насонов:* Спасибо, Татьяна Алексеевна. Пожалуйста, Ирина Степановна.

*И.С. Дыдыкина:* Коллеги! В соответствии с требованиями по ведению заседания позвольте представить заключение по первичной экспертизе диссертационного исследования, которое было проведено Кемеровской государственной медицинской академией, и содержит все необходимые разделы. В рецензировании работы приняли участие доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии Репникова Р.В., которая сделала ряд замечаний, и доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения Вострикова Е.А. Соискатель внесла изменения в текст диссертации, учла замечания рецензентов.

Ведущая организация Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации подготовила отзыв. Отзыв положительный, подписан Меньшиковой Ларисой Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой семейной медицины. Вопросы содержащиеся в отзывы не имеют принципиального значения, разъяснения и ответы на них даны при личной встрече соискателя. В заключении говорится, что по своей научной новизне, значимости для науки и практики, объему проведенных исследований диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. - «Ревматология». Отзыв на диссертацию и автореферат Королевой Марины Валерьевны на тему «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе» обсужден и утвержден на заседании кафедры семейной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (отзыв прилагается).

На автореферат диссертации поступило несколько положительных отзывов: от Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; от Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; от Скрипниковой Ирины Анатольевны, доктора медицинских наук, руководителя отдела профилактики остеопороза ФГБУ «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины» Минздрава России; от Везиковой Натальи Николаевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; от Большаковой Татьяны Юрьевны, кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"  Минздрава России; от Зоновой Елены Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Замечаний в отзывах нет, подчеркивается научная новизна и практическая значимость работы.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Сейчас слово оппонентам. Пожалуйста, Князева Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Л.А. Князева:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). «У меня нет принципиальных замечаний по данной работе. Однако, в порядке дискуссии, я хотела бы получить ответы на некоторые вопросы, которые возникли при анализе данной работы. Поэтому первый вопрос: в своей работе Вы указываете на необходимость назначения комбинированной базисной противовоспалительной терапии с применением ритуксимаба и метотрексата женщинам с ревматоидным артритом в постменопаузе. Детализируйте, пожалуйста, основные показания к назначению.

*М.В. Королева:* Глубокоуважаемая Лариса Александровна! Благодарю Вас за труд, который Вы проделали при анализе работы. Терапия ритуксимабом назначается, согласно рекомендациям по лечению ревматоидного артрита Российской ассоциации ревматологов и EULAR, женщины с ревматоидным артритом в постменопаузе не являются исключением. Результаты работы свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом может быть рекомендована женщинам с ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом и высоким риском возникновения остеопоротических переломов.

*Л.А. Князева:* В Вашем исследовании у больных с 1-2 ст. активности ревматоидного артрита, получавших длительную терапию метотрексатом, выявлена негативная динамика минеральной плотности кости. Чем это обусловлено: влиянием метотрексата или прогрессированием менопаузального остеопороза? Какие подходы к коррекции данных нарушений могут быть рекомендованы?

*М.В. Королева:* В настоящее время вопрос о влиянии терапии метотрексата на костную ткань является широко обсуждаемым. Более ранние исследования, свидетельствуют об отрицательном влиянии метотрексата на метаболизм кортикальной и трабекулярной костной ткани. В связи с новыми результатами, касающимися механизмов действия метотрексата, в большинстве исследований последних лет с использованием денситометрических методов не подтверждаются данные о снижении показателей минеральной плотности кости под влиянием терапии низкими дозами метотрексата у взрослых пациентов с РА. Коррекция остеопенического синдрома у данной группы больных должна проводиться согласно современным рекомендациям по лечению ОП. Показано назначение антирезорбтивных препаратов при выявлении ОП

*Л.А. Князева:* Последний вопрос: какие, по Вашему мнению, механизмы лежат в основе антиостеопоротических эффектов комбинированной терапии?

*М.В. Королева:* Можно предполагать наличие двух механизмов антиостеопоротических эффектов комбинированной терапии. Первый механизм – снижение активности заболевания, второй, не изучавшийся нами в работе напрямую, иммунный механизм – воздействие на систему RANK/RANKL/OPG и снижение маркеров костной резорбции.

*Л.А. Князева:* Спасибо, Марина Валерьевна. Разрешите перейти к заключению. Таким образом, диссертационная работа Королевой Марины Валерьевны «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе» является завершенной научно-квалификационной работой, которая посвящена изучению механизмов ремоделирования костной ткани у больных ревматоидным артритом женщин в постменопаузе и разработке дифференцированных подходов по применению комбинированной базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Все основные научные подходы и выводы четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. По объему выполненного исследования, его актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует п. 9 требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям Положения о порядке присуждения ученых степеней, а соискатель, Королева Марина Валерьевна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «ревматология». Благодарю за внимание.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое, Лариса Александровна. Прекрасно подготовлен отзыв. Уважаемые коллеги, Надежда Александровна Шостак по уважительной причине отсутствует, в соответствии с требованием Высшей аттестационной комиссии мы должны зачитать отзыв официального оппонента, который представлен в диссертационный совет. Передаю слово, ученому секретарю диссертационного совета, которая зачитает отзыв. Ирина Степановна, пожалуйста.

*И.С. Дыдыкина:* Зачитывает отзыв официального оппонента Шостак Н.А.

При анализе данной работы Надежда Александровна сформулировала два вопроса, требующих ответа у соискателя. Первый вопрос: с чем связано, по Вашему мнению, отсутствие влияния монотерапии метотрексатом на денситометрические показатели больных РА в сравнении с показателями пациентов, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом? Ответ на этот вопрос уже звучал ранее. И второй вопрос: В течение четырехлетнего периода наблюдения были ли зарегистрированы нежелательные явления у больных, получавших комбинированную терапию, и не потребовали ли они отмены лечения?

*М.В. Королева:* За 48 месяцев наблюдения серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии не зарегистрировано. Зарегистрированы различные инфекционные осложнения, среди них 24 случая ОРВИ легкой степени тяжести, 15 случаев простого герпеса, 1 – генитального герпеса, 3 случая гидраденита, причем 2 из них у одного пациента, 1 случай среднего отита, 1 случай пневмонии. Кроме того, одно рецидивирующее носовое кровотечение, а также один случай алопеции после первого курса лечения. Эти нежелательные явления зарегистрированы на комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом.

*И.С. Дыдыкина (зачитывает отзыв и заключение оппонента):* Диссертационная работа Королевой Марины Валерьевны «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Т.А. Раскиной, является законченным научным трудом, выполненным на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно расценивать как научное достижение в ревматологии. По объему, актальности научной новизне и практической значимости и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Пожалуйста, дорогие коллеги, кто бы хотел принять участие в дискуссии? Пожалуйста, Ирина Степановна.

*И.С. Дыдыкина:* Я не могу промолчать по поводу данной работы. С Мариной Валерьевной мы познакомились давно, а именно в 2010 году. Тогда она по инициативе своего научного руководителя приняла активное участие в работе по изучению вторичного остеопороза у больных ревматоидным артритом, инициированную нашим Институтом ревматологии, в рамках многоцентровой общероссийской программы. Вклад Марины Валерьевны был достаточно большим, а именно порядка 90 заполненных карт. За этот период времени Марина Валерьевна успела дважды уйти в декретный отпуск, но продолжала выполнение диссертационного исследования. С нашей стороны мы, зная о ее интересе к терапии ритуксимабом, отказались от анализа и представления собственных данных для того, чтобы обеспечить Марине приоритет в науке. Свой анализ мы проведем и представим позже. Я поддерживаю эту работу. С огромным уважением отношусь и к соискателю, и к ее научному руководителю.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое, Ирина Степановна. Еще кто-нибудь хотел бы выступить? Я скажу два слова по поводу данной работы. Мы уже неоднократно обсуждали результаты и следили за выполнением данной работы. Нам нужно было накопить опыт, поэтому многие наши коллеги принимали участие в программе по изучению вторичного остеопороза. Нужно проанализировать не только результаты, а уроки по организации такого рода исследований. По поводу результатов этого исследования. Таких работ крайне мало, а кода эта работа начиналась, вообще ничего не было. В основном по ингибиторам ФНО альфа большая часть работ. Все очень быстро развивается, это и касается принципов терапии «Treat to Target». Совсем недавно была опубликована статья, в которой разброс доз метотрексата, приводящих к развитию ремиссии в реальной клинической практике, был очень большой от 10 мг\неделю. Только 15-20% больных требовалось назначения высоких доз. Но нельзя объять необъятное. Я хочу поддержать эту работу. Очень длительное наблюдение в течение 48 месяцев, это большая редкость в нашей практике. Кто еще хочет выступить? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич.

*Д. Е. Каратеев:* Я бы тоже хотел присоединиться к коллегам, которые поддерживают данную работу. Кроме того, что она имеет теоретическую значимось, подтверждая антидеструктивный и антиостеопоротический эффект комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом. Она имеет и большое практическое значение – то, о чем сейчас говорил Евгений Львович. Я бы посмотрел на это с другой стороны. Результаты показывают отсутствие отрицательного влияния метотрексата на костную ткань. Это и наши собственные данные. Во-вторых, эта работа открывает ворота для дальнейшего изучения, поскольку если бы эту группу лечили подкожным метотрексатом в дозе 20-25 мг. и с присоединением антирезорбтивной терапии – результаты были бы более выражены. Возможно, это будет частью Вашей дальнейшей работы. Благодарю Вас за интересную работу.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое, Дмитрий Евгеньевич. Еще кто-нибудь хотел бы выступить? Достаточно? Хорошо. Пожалуйста, Марина Валерьевна, Вам слово. В дискуссионном плане, если бы Вы хотели еще что-то добавить.

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

*М.В. Королева* благодарит научного руководителя, рецензентов, оппонентов, членов диссертационного совета.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Дорогие коллеги! Теперь переходим к выбору счетной комиссии. Мы предлагаем избрать счетную комиссию в составе д.м.н. Гордеева А.В., д.м.н., проф. Ананьевой Л.П., д.м.н. Галушко Е.А.. Если нет других кандидатур, прошу проголосовать. Все «за», «против» и воздержавшихся нет. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н., проф. Ананьевой Лидии Петровне.

*Л.П. Ананьева:* Дорогие коллеги! Состав избранной комиссии: Гордеев А.В., Ананьева Л.П., Галушко Е.А.. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Королевой Марине Валерьевне. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствовало на заседании 16 членов совета, в том числе докторов медицинских наук по профилю рассматриваемой диссертации 15 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Было роздано 16 бюллетеней. Осталось не роздано 5 бюллетеней. Оказалось в урне 16 бюллетеней.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Королевой Марине Валерьевне: ЗА – 16, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет. Подписано председателем счетной комиссии и членами счетной комиссии.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо. Пожалуйста, члены диссертационного совета, надо проголосовать. Кто за принятие этого протокола? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно «ЗА». Спасибо большое.

Нам необходимо принять проект заключения диссертации. Кто бы хотел что-то изменить, добавить? Есть какие-либо замечания? Принципиальных замечаний нет. Необходимо проголосовать: Кто За? ПРОТИВ? Воздержались?

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 16 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- Установлено, что длительная комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом и монотерапия метотрексатом приводят к снижению активности ревматоидного артрита по DAS28, улучшению качества жизни.

- Автором разработана концепция о положительном влиянии комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом на минеральную плотность кости больных ревматоидным артритом, что выражается в замедлении костной резорбции и снижении потери минеральной плотности костной ткани; так в группе «ответчиков» на комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом положительная динамика минеральной плотности кости шейки бедра зарегистрирована к 12-му месяцу наблюдения, тогда как в группе «неответчиков» – к 36-му месяцу лечения.

- подтверждено, что исходно высокая активность заболевания и выраженная деструкция суставов сопровождаются снижением денситометрических показателей, в частности, в шейке бедра у больных ревматоидным артритом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые в России, в длительном (четырехлетнем) проспективном исследовании проанализирована динамика денситометрических показателей осевого и периферического скелета (шейки бедра и поясничного отдела позвоночника) у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом. Получены данные о зависимости минеральной плотности кости от исходной клинической, рентгенологической и лабораторной характеристики женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом. Изучена динамика минеральной плотности кости с учетом этих показателей и клинической эффективности проводимой терапии;

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 основные результаты работы включены в материалы лекционных курсов, программ семинарских и практических занятий для обучения на циклах общего усовершенствования по специальностям «Терапия», «Ревматология», профессиональной переподготовки по специальностям «Терапия», «Ревматология» на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Создана система практических рекомендаций по ведению больных ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом и высоким риском возникновения остеопоротических переломов. Представлены рекомендации, согласно которым назначение комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом отвечает не только цели лечения ревматоидного артрита, но цели профилактики потери минеральной плотности кости, возникновения переломов.

Обоснованы рекомендации по комплексному исследованию клинико-лабораторных параметров через 24 месяца терапии ритуксимабом и метотрексатом для оценки эффективности проводимого лечения. Показано, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом высокоэффективна в течение 24 месяцев лечения.

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.

Достоверность результатов базируется на анализе проспективного когортного клинического исследования с последовательным включением 79 женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом. Использован спектр современных инструментальных методов диагностики.

Идея изучения влияния комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом на минеральную плотность кости базируется на результатах собственного опыта и обобщении передового опыта по изучению этой терапии другими исследователями. План исследования построен с учетом данных, опубликованных в зарубежной и отечественной литературе, согласуется с опубликованными ранее работами других авторов по определению эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом в сопоставлении с монотерапией метотрексатом. Использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой проблеме. 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 2010 и Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows.

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 0120.0 506554 от 2005.07.12, фрагмент №56).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в исследовании на всех этапах диссертационной работы, формировании цели и задач исследования, в получении и анализе исходных данных. Проведен анализ научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. В соответствии с целью работы определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования. На базе Областного клинического госпиталя для ветеранов войн г.Кемерово соискателем проводилось стационарное ведение и амбулаторное консультирование включенных в исследование пациентов с их комплексным ежегодным обследованием, физикальным осмотром, заполнением историй болезней, тематических карт, анкетированием. Создана специальная электронная база данных, в которую включено 79 пациентов с основными показателями клинико-лабораторной активности, рентгенологической характеристикой, оценкой функционального статуса и качества жизни больных по результатам четырехлетнего наблюдения. Диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная статистическая обработка данных. Полученные результаты проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными научной литературы, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации. Соискатель самостоятельно апробировала результаты исследования, оформила рукопись диссертации, подготовила основные публикации и выступления по выполненной работе. По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ: 5 статей, 3 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. 20 тезисов опубликованы в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

На заседании 30 сентября 2016 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Влияние длительной анти В-клеточной терапии и метотрексата на минеральную плотность кости женщин с ревматоидным артритом в постменопаузе» 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, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и принял решение присудить Королевой Марине Валерьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 15 докторов наук (по специальности 14.01.22 -ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.м Дыдыкина Ирина Степановна

30.09.2016