Федеральное агентство научных организаций

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

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

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д001.018.01.

в ФАНО ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 30.09.2016г.

Защита диссертации Коваленко П.С.

«Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду

на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом 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 организаций Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Коваленко Полины Сергеевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 30.09.2016г., протокол № 32

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 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 | Эрдес Ш., заместитель председателя | д.м.н. | 14.01.22 |
| 2 | Амирджанова В.Н., ученый секретарь | д.м.н. | 14.01.22 |
| 3 | Алекберова З.С. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 4 | Александрова Е.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 5 | Ананьева Л.П. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 6 | Галушко Е.А. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 7 | Гордеев А.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 8 | Денисов Л.Н. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 9 | Дыдыкина И. С. | к.м.н. | 14.01.22 |
| 10 | Жиляев Е.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 11 | Каратеев Д.Е. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 12 | Кузьмина Н.Н | д.м.н. | 14.01.22 |
| 13 | Муравьев Ю.В. | д.м.н. | 14.01.22 |
| 14 | Насонов Е.Л. | 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 Коваленко П.С. на тему «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Диссертация выполнена в Федеральном агентстве научных учреждений Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в лаборатории остеоартроза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Министерства здравоохранения Российской Федерации Федерального агентства научных учреждений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А).

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

Научный руководитель: Насонов Евгений Львович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей Федерального агентства научных учреждений 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 автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. В. Соловьева»;

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение подписано Аксеновой Ангелиной Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, и.о. заведующего 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 Коваленко Полина Сергеевна 1987 года рождения. В 2010г окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, вручен диплом с отличием и медаль «за особые успехи в учебе». 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). В настоящее время работает младшим научным сотрудником в отделе метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России Федерального агентства научных учреждений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Тема кандидатской диссертации была утверждена 5 февраля 2013г., научным руководителем назначен Насонов Евгений Львович. Эта тема входила в план научно-исследовательской работы Института, в рамках темы №344 «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» (государственный регистрационный номер: 01201154067). Одобрена Комитетом по Этике 31 января 2012г. Диссертация выполнена в отделе метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России Федерального агентства научных учреждений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Все кандидатские экзамены сданы на «отлично». Полный текст диссертации Коваленко П.С. был размещен на сайте нашего института 21 июня 2016 года. Заявление от соискателя с просьбой принять документы к защите поступило 27 июня 2016. Экспертная комиссия в составе членов диссертационного совета: д.м.н. Алексеевой Л.И., д.м.н. Амирджановой В.Н. и д.м.н., профессора Муравьева Ю.В. – 30 июня 2016 года сделала заключение о полноте изложения текста диссертации в автореферате, в опубликованных работах и о соответствии диссертации заявленной специальности 14.01.22 – ревматология. В качестве официальных оппонентов были рекомендованы Ершова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. В. Соловьева» и Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в качестве ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определялся и основывался компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследований и согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, подтверждено документами. Был представлен отзыв научного руководителя, акт о проверке первичной документации, заключение экспертно-аналитического центра об оригинальности исследования на антиплагиат, который составил 93% авторской работы. На заседании диссертационного совета 30 июня 2016 года вышеназванные кандидатуры были утверждены, назначена дата защиты и дано разрешение на печать и рассылку автореферата. Объявление о защите размещено на официальном сайте ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (www.rheumatolog.ru.) 30 июня 2016 года, на сайте ВАК 01 июля. Автореферат разослан 6 июля 2016 года, роздан членам диссертационного совета с 15 по 29 августа 2016 года. Соискателем представлен акт о проверке первичной документации и личного участия в проведении исследования, справка о внедрении результатов исследования в клиническую практику Института, ксероксы 6 статей, опубликованных по теме диссертации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Отзывы официальных оппонентов и ведущей организации получены и размещены на сайте ВАК и сайте института своевременно.

Таким образом, представлены все необходимые документы, подтверждающие возможность представления диссертации к защите, диссертант может представить свой доклад.

*Ш Эрдес.:* Спасибо, Вера Николаевна. Слово предоставляется соискателю. (Коваленко П.С. излагает основные положения диссертации)

*Ш. Эрдес.:* Спасибо, Полина Сергеевна. Пожалуйста, кто хотел бы задать вопросы Полине Сергеевне? Пожалуйста, Дмитрий Евгеньевич!

*Д.Е. Каратеев:* В вашей работе указывается на хорошую переносимость препарата, а эффекта «ускользания» не было? Ни у одного пациента?

*П.С. Коваленко:* Спасибо за вопрос. Такого эффекта мы не наблюдали, но я думаю, что необходимо более длительное наблюдение за пациентами – даже, наверное, не два, а три или четыре года, чтобы точно удостовериться, есть ли этот эффект или нет.

*Ш. Эрдес:* У меня тогда такой короткий вопрос. Скажите, пожалуйста, вот у вас были пациенты, принимавшие глюкокортикоиды, изначально при включении 16% всех пациентов имели высокую активность ревматоидного артрита, около 60% - умеренную, вы меняли терапию этой группе больных?

*П.С. Коваленко*: Терапия принципиально не менялась.

*Ш. Эрдес:* То есть, если у пациента была высокая активность, вы все равно целый год вели его с высокой активностью?

*П.С. Коваленко*: На самом деле, к концу исследования количество пациентов с высокой активностью уменьшилось – на 1-2 человекам не менее. И в группе пациентов с умеренной активностью количество пациентов уменьшилось в сторону низкой активности. То есть тенденция к снижению активности у пациентов наблюдалась. Однако, следует помнить, что мы включали в исследование пациентов с длительным течением заболевания, с выраженной хронической болью, деформациями суставов, переломами в анамнезе. Все это повлияло на субъективную оценку активности по DAS 28. Показатели лабораторной активности большинства пациентов были умеренными. В ходе динамического наблюдения доза препаратов, например, метотрексата корректировалась (увеличивалась), если это было необходимо.Возможно, мы не смогли получить выраженный эффект снижения активности у всех пациентов, но, как Вы видите, тенденция к этому была.

*Ш. Эрдес:* Скажите, пожалуйста, у вас были пациенты с высокой и умеренной активностью исходно и те, кто находились в ремиссии. Отличался ли их ответ на деносумаб через год, в плане изменения минеральной плотности костной массы?

 *П.С. Коваленко*: Мы проводили такой анализ - в зависимости от активности, - но, достоверных результатов не получили. В связи с этим, не стали включать этот раздел статистического анализа в текст диссертации. Таким образом, достоверных различий между пациентами с высокой или умеренной активностью и находящимися в ремиссии по динамике МПК мы не увидели.

*Ш. Эрдес:* Так, еще вопросы есть? Да, пожалуйста, Елена Николаевна.

*Е.Н. Александрова*: Полина Сергеевна, скажите, пожалуйста, какие из маркеров костного метаболизма наиболее значимо менялись на фоне терапии деносумабом?

*П.С. Коваленко*: Мы не получили достоверных изменений, именно активной динамики, маркеров костного метаболизма. В целом их результаты через 12 месяцев были без достоверных изменений относительно исходного уровня, как было продемонстрировано на слайдах. Не представляется возможным сказать, какой из маркеров костного метаболизма наиболее значимо поменялся к концу исследования.

*Д.Е. Каратеев:* А если маркеры костного метаболизма не менялись, как можно это объяснить?

*П.С. Коваленко*: Маркеры менялись в течение года на фоне терапии, потому что, как известно, на фоне деносумаба существует волнообразное изменение уровня маркеров. Но в целом, через 12 месяцев, когда эффект от второго введения препарата заканчивался, маркеры вернулись к исходному уровню.

*Ш. Эрдес:* Спасибо. Еще есть вопросы? Если вопросов больше нет, мы объявляем технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения диссертационного совета по диссертации Коваленко П.С.

Продолжаем заседание. Слово предоставляется ученому секретарю Амирджановой В.Н.

*В.Н. Амирджанова:* Первичная экспертиза диссертации состоялась в нашем учреждении 26 апреля 2016 года на заседании совета. Рецензентами выступили ведущий научный сотрудник отдела изучения ранних артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» д.м.н. Сатыбалдыев Азамат Махмудович, высоко оценивший работу и доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории научно-организационных проблем ревматологии Балабанова Римма Михайловна. Был сделан ряд замечаний, даны советы по их исправлению. Все высказанные рецензентами замечания были учтены и исправлены при дальнейшей подготовке диссертации к защите. Рецензенты представили справки об исправлении замечаний.

В соответствии с положениями ВАК в диссертационный совет представлен положительный отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в котором тщательно и подробно анализируется исследование. Отзыв составлен и подписан Аксеновой Ангелиной Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, и.о. заведующей кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Ведущая организация указала, что диссертация Коваленко Полины Сергеевны «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе»является законченной научно квалификационной работой. Впервые в России получены данные о положительном влиянии терапии моноклональными антителами к RANKL на костную ткань осевого и периферического скелета женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП. Лечение ОП у больных РА моноклональными антителами к RANKL эффективно, в том числе на фоне терапии ГК. Присоединение к традиционной терапии РА моноклональных антител к RANKL может способствовать замедлению роста числа эрозий в суставах кистей и стоп, деформаций позвонков, уменьшению выраженности боли в спине. Автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в ее развитие. По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22. - «Ревматология». (отзыв прилагается).

Соискатель имеет 35 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 14 из них 6 статей опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 8 тезисов - в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов, в том числе постер-тур на EULAR в Мадриде. Награждена дипломом II степени и памятным подарком по результатам конкурса молодых ученых на IX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2014 г.), на Всероссийском молодежном форуме с международным участием (Ставрополь, 2015 г.), дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад на Школе молодых ревматологов (Москва, 2015 и 2016 г.г.).

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Меньшиковой Ларисы Васильевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой семейной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; от Бадокина Владимира Васильевича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой ревматологии ГБОУ ДПО «Российская Медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; от Завадовского Бориса Валерьевича доктора медицинских наук, профессора, заведующего лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ НИИ Клинической и экспериментальной ревматологии г. Волгоград. В отзывах подчеркивается научная и практическая значимость полученных результатов и ее высокий методический уровень исполнения.

*Ш. Эрдес:* Слово предоставляется научному руководителю д.м.н. Насонову Евгению Львовичу.

*Е.Л. Насонов*: положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

*Ш. Эрдес:* Спасибо большое. Большинство будут согласны с Вашей оценкой. Слово предоставляется официальному оппоненту профессору Ершовой Ольге Борисовне, доктору медицинских наук, заместителю главного врача по лечебной работе государственного автономного 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 Коваленко П.С. нет. Диссертация является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение ряда важных научно-практических задач, имеющих значение для развития ревматологии. Диссертация Коваленко Полины Сергеевны 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. Первый вопрос: по результатам диссертационной работы выявлен значительный разброс в динамике минеральной плотности кости при лечении деносумабом. Частично отрицательную динамику Вы объясняете приемом глюкокортикоидов и длительностью их использования, хотя в целом положительный ответ минеральной плотности кости на деносумаб не зависел от использования глюкокортикоидов. А были ли обнаружены факторы, обусловившие столь значительное повышение МПК за год: до 19,6% в позвоночнике, до 21,7% в шейке бедра и до 30,4% в предплечье?

*П.С. Коваленко:* Спасибо большое, Ольга Борисовна за отзыв и высокую оценку нашей работы.

 Действительно, в целом положительный ответ не зависел от приема ГК. Мы не установили факторы, обусловившие столь значительное увеличение МПК, так как группа таких пациентов была малочисленна и разнородна как клинически, так и по характеру проводимой противовоспалительной терапии. Надо отметить, что в целом крайне мало публикаций по изучаемому вопросу, где указывалось бы не среднее изменение МПК за период наблюдения, а именно разброс от минимального к максимальному значению. Так, в одном из последних исследований японских ученых, представленном на конгрессе EULAR в Лондоне в 2016г, в презентации было указано, что в поясничном отделе позвоночника значения динамики минеральной плотности кости у пациентов с ревматоидным артритом и остеопорозом на фоне терапии деносумабом через 12 месяцев составили от -4,2% до +28,6%, в целом по бедру от -8,0 до +15,7%. В их исследовании не анализировалась динамика в предплечье, но учитывая их и наши результаты, можно предположить, что разброс был бы также велик.

*О.Б. Ершова:* При изучении динамики маркеров костного метаболизма, в таблице 41 представлено, что уровень CTX I (Cross Laps) в группе «неответчиков» через 6 и 9 месяцев без динамики, а через 12 месяцев значительно выше, чем исходный показатель. В группе «ответчиков» показано значительное снижение данного показателя через 3 и 9 месяцев и возврат CTX I через год на начальный уровень. Как можно объяснить такое различие в динамике антирезорбтивной активности деносумаба внутри данных групп, какие факторы могли повлиять на увеличение CTX I в группе «неответчиков» в 2,8 раза через 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем?

*П.С. Коваленко:* Целью нашей работы было выявить факторы, в том числе иммунологические, которые могли оказать влияние на ответ на терапию деносумабом – сравнение проводилось между группами «ответчиков» и «неответчиков». Детальный анализ изменения иммунологических показателей внутри группы «ответчиков» и «неответчиков» не проводился, в связи с небольшой выборкой больных. Так, например, в группе «неответчиков» по динамике суженных щелей, которая вас заинтересовала, было 3 человека. Однако, увеличение уровня маркера резорбции CTX I в этой группе «неответчиков» на антрезорбтивную терапию представляется логичным.

*Ш. Эрдес:* Спасибо за вопросы и исчерпывающие ответы. Приглашаем второго оппонента Рожинскую Людмилу Яковлевну, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Пожалуйста!

*Л.Я. Рожинская:* 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 у меня также возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить разъяснения.

Прежде всего, какие критерии динамики МПК в позвонках, бедре и ДОП положены в основу разделения пациентов на группу «ответчиков» и «неответчиков», поскольку в обсуждении отмечено, что у пациентов не было снижения МПК более 4%, а в рекомендациях экспертного совета IOF от 2012г неэффективность терапии устанавливается на цифрах 5% для позвонков и 4% для бедренной кости.

*П.С. Коваленко*: Спасибо большое, Людмила Яковлевна за положительный отзыв. Позвольте ответить на вопросы:

Действительно, в 2012 г. рабочая группа IOF разработала и опубликовала рекомендации по оценке именно неэффективности антиостеопоротической терапии. Терапия ОП неэффективна, если: 1. На фоне лечения возникли два и более случая малотравматических переломов (за исключением переломов кистей, костей черепа, пальцев ног, области голеностопных суставов). 2.Есть один случай перелома и один или оба следующих признака: а) повышенный уровень CTX-1 в сыворотке или PINP в начале лечения с отсутствием достоверного снижения (на 25% и более) этих показателей на фоне лечения или б) достоверное снижение МПК. 3. Если присутствуют оба следующих признака: а) отсутствие достоверного снижения (на 25% и более) уровня CTX-1 в сыворотке или PINP и б) достоверное снижение МПК. Достоверным снижением МПК следует считать, по мнению авторов, снижение МПК в L1–L4 на 5% и более, в проксимальном отделе бедра на 4% и более. Но мы решили взять более жесткие рамки и пациенты, у которых была отмечена стабилизация или увеличение исходного показателя МПК считались «ответчиками» (то есть динамика МПК равная или больше нуля %), а с отрицательной динамикой МПК — «неответчиками». Это было взято произвольно, осознанно, специально, чтобы с учетом более жестких условий оценки результатов определить эффективность терапии деносумабом, факторы на нее влияющие. Следует отметить, что среди больных, включенных в наше исследование, через 12 месяцев не было ни одного человека с произошедшими малотравматическими переломами, со снижением МПК L1–L4 более чем на 5%. В проксимальном отделе бедра снижение МПК более чем на 4% зафиксировано у 3 больных (то есть меньше 5% выборки).

*Л.Я. Рожинская:* Спасибо. То есть, можно считать, что почти все были «ответчики». Свой второй вопрос по маркерам снимаю, поскольку Ольге Борисовне Вы уже ответили. Как можно объяснить динамику МПК в шейке бедра через 24 месяца лечения (прирост +1,7% за 12 месяцев и снижение МПК за последующие 12 месяцев на 1,6%)?

*П.С. Коваленко:* Действительно, этот факт представляется весьма пародоксальным. Именно поэтому, поскольку мы не смогли найти четкого объяснения такому снижению, мы провели дополнительно анализ динамики МПК в проксимальном отделе бедра в целом, который показал совершенно иную, положительную, динамику как на первом году терапии, так и на втором. Поэтому пока, с учетом нашей выборки в 27 человек, возможно, рано давать заключения. Но, я уверена, что в дальнейшем с увеличением числа пациентов, вовлечением в подобные исследования можно будет дать более развернутый ответ на Ваш вопрос.

*Л.Я. Рожинская:* Как объяснить тот факт, что среди «ответчиков» на терапию было значимо больше РФ-позитивных пациентов?

*П.С. Коваленко:* Как известно, ревматоидный фактор является показателем иммунологической активности при ревматоидном артрите. Он также ассоциируется с более высокими уровнями провоспалительных маркеров, в том числе с ФНО-альфа, который с учетом патогенеза резорбции кости при ревматоидном артрите стимулирует гиперэкспрессию RANKL. А значит, появляется больше мишеней («субстрата») для воздействия деносумаба.

*Л.Я. Рожинская:* Чем принципиально отличаются Ваши результаты и что нового в вашем исследовании в сравнении с контролируемым исследованием Cohen и Dore (2008), включившим в себя 218 пациентов с РА, из которых 75 получали плацебо?

*П.С. Коваленко:* Данное исследование, самое первое опубликованное по данной проблеме – применению деносумаба у пациентов с ревматоидным артритом. Надо сказать, что наше исследование и работа Cohen и Dore сильно различаются. Зарубежные исследователи включали как мужчин, так и женщин, в то время как в нашем исследовании были только женщины, более того, женщины в постменопаузе. Также в клиническом исследовании низкая минеральная плотность кости не была одним из критериев включения, сами исследователи признавали, что большинство включенных пациентов имели нормальные значения МПК. Что касается принципиально нового: мы специально отбирали группу пациентов, особо тяжелую – женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом с длительным течением заболевания, остеопорозом, большинство имели переломы в анамнезе. Наши пациентки, в отличие от части пациентов в исследовании Cohen и Dore, не получали дополнительно к проводимой терапии бисфосфонаты или генно-инженерные биологические препараты. В нашем исследовании мы решили дополнительно изучить весьма интересный вопрос – влияние деносумаба на МПК дистального отдела предплечья, важную локализацию при ревматоидном артрите с учетом хронического воспаления. А также сама длительность наблюдения (до двух лет) отличает наше исследование.

*Л.Я. Рожинская:* Спасибо.

*Ш. Эрдес:* Большое спасибо, Людмила Яковлевна. Переходим к обсуждению работы. Кто хотел бы высказаться? Пожалуйста, Земфира Садуллаевна Алекберова.

*З.С. Алекберова:* Глубокоуважаемые коллеги, я поддерживаю диссертацию и диссертанта! Сегодня поначалу нам казалось, что три диссертации - это много. Но оказалось, что это совсем не так и три диссертации дополняли друг друга. Сегодня звучала тематика остеопороза: теоретически, практически, в реальной практике. Мне кажется, что сегодня мы завершили некий этап в изучении остеопороза и связанных с ним осложнений. И я бы хотела сказать несколько слов о том, что сегодня мы прочувствовали это движение от прошлого, где есть мы, «ветераны» совета по ревматологии, к настоящему и будущему, где есть место этим блестящим молодым ученым. Хочу всех поздравить с 40-летием нашего диссертационного совета!

*Л.Н. Денисов:* Вы знаете, мне выпала честь быть у начала этой работы. Когда мы обсуждали дизайн, я, честно говоря, сомневался, наберем ли мы такую группу и обеспечим ли мы деносумабом этих больных, и кроме того, были сомнения в реализации лабораторных тестов. Но, в результате, набрали большую группу больных из 69 человек, 66 из которых закончили 1 год исследования, а 27 – 2 года наблюдения и терапии, получили 4 инъекции деносумаба. И что интересно, выбран четкий конкретный спектр лабораторных тестов. Конечно, не ожидалось эффекта изменения всех изучаемых показателей, однако, автором было четко показано положительное влияние деносумаба практически на все отделы скелета. Автореферат меня также поразил: великолепное оформление, четкие выводы, 14 блестящих публикаций. И вообще, конечно же, я поддерживаю эту работу и она, безусловно, достойна присвоения искомой степени.

*Н.Н. Кузьмина:* Сегодня у меня может получиться созвучное выступление с Земфирой Садуллаевной, потому что мы вместе прошли с ней очень длительный путь в диссертационном совете. Но, возвращаясь к последней диссертации, я бы хотела согласиться с точкой зрения официальных оппонентов и той информацией, которую нам предоставила Вера Николаевна, официальные оппоненты - она колоссальная. Все говорит о том, что работа действительно заинтересовала не только присутствующих, но широко представлена в выступлениях автора и публикациях. И положительно, естественно, я оцениваю работу соискателя. Работа приоритетная, это очень важно. Впервые в России проведена оценка эффективности абсолютно нового лечения тяжелого состояни. Теоретическая значимость несомненна, практическое значение велико. И очень приятно, что Ваш руководитель сказал о Вашем большом личном вкладе. Я тоже считаю, что по актуальности, научной новизне, нестандартности (даже оригинальности) постановки вопросов, в оценке результатов работа заслуживает самой высокой оценки. А также хочется отметить прекрасное владение русской речью – я всегда обращала внимание на Полину Сергеевну, на то, как она говорит на конференциях, докладах за трибуной. Мне очень понравился сегодня диссертационный совет, я получила большое удовлетворение.

*Ш. Эрдес:* Спасибо, Нина Николаевна.

*Эрдес Ш.Ф.:* Спасибо. Думаю, на этой оптимистической ноте мы закончим обсуждение?!. Пожалуйста, если вы в плане дискуссии

*Эрдес Ш.Ф.:* Спасибо. Думаю, на этой оптимистической ноте мы закончим обсуждение?!. Пожалуйста, Полина Сергеевна, если вы в плане дискуссии хотите сказать пару слов, можете воспользоваться этим правом.

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

*Ш. Эрдес:* Теперь переходим к выбору счетной комиссии и голосованию. Предлагаю избрать счётную комиссию в составе д.м.н. Гордеева А.В., д.м.н. проф. Ананьевой Л.П.. и д.м.н., Галушко Е.А. Возражений нет. Состав счетной комиссии утверждается единогласно. Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н., проф. Ананьевой Л.П.

*Л.П. Ананьева:* уважаемый президиум, члены диссертационного совета! Счетная комиссия в составе 3 человек (председатель - д.м.н., проф. Л.П. Ананьева, члены комиссии - д.м.н. Гордеев А.В. и д.м.н. Галушко Е.А.) избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Коваленко П.С. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человек. Присутствуют на заседании 16, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 15 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Роздано бюллетеней 16. Оказалось в урне 16 бюллетеней.

Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук Коваленко П.С.: ЗА – 16, 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 кандидата медицинских наук. Спасибо большое.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу голосовать. ЗА-16, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

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

- разработан и научно обоснован принципиально новый подход к терапии больных ревматоидным артритом (РА) и остеопорозом (ОП) в постменопаузе с использованием моноклональных антител к RANK-лиганду;

- предложен новый метод терапии генерализованной и локальной потери костной ткани у больных РА и ОП в постменопаузе, в том числе, на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК);

- доказано, что присоединение к традиционной терапии РА моноклональных антител к RANKL позволяет увеличить или стабилизировать минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета, предупредить возникновение остеопоротических переломов и замедлить появление новых эрозий в суставах кистей и стоп, деформаций позвонков, уменьшению выраженности боли в спине;

- установлено, что положительный ответ на моноклональные антитела к RANKL у больных РА в ДОП и в ШБ ассоциируется с позитивностью по РФ. Вклад в негативный ответ по ШБ и L1–L4 обусловлен ГК, а именно, с их предшествующим приемом более 3 месяцев в анамнезе. Назначение ГК после наступления менопаузы отрицательно влияет на МПК ШБ;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- впервые в России на основании длительного проспективного динамического наблюдения, с учетом характера противовоспалительной терапии, комплексной оценкой результатов клинических, иммунологических и инструментальных методов исследования получены данные о положительном влиянии терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду на динамику показателей МПК осевого и периферического скелета, эрозивно-деструктивных изменений в суставах кистей и стоп, деформации позвонков у женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП.

- изучены и выделены переменные, потенциально способные повлиять на эффект (позитивный или негативный) терапии препаратом в отношении МПК скелета, возникновения эрозий и сужения щелей суставов кистей и стоп.

- анализ динамики уровней СРБ, ИЛ-6, АЦЦП и остеоиммунологических маркеров (RANKL, OPG, CTX I (Cross Laps), остеокальцина и ВАР) на фоне терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду показал, что ответ на терапию у больных РА не зависит от исходных показателей иммунологических маркеров воспаления и остеоиммунологических маркеров;

- доказано, что длительная (24 месяца) терапия моноклональными антителами к RANKL у больных РА способствует дальнейшему увеличению МПК в L1–L4, ДОП, в проксимальном отделе бедра в целом и стабилизации ее в ШБ.

- не прослежен рост эрозий в суставах кистей и стоп у 87,9%, а сужения щелей — у 90,9% больных РА через 12 месяцев терапии моноклональными антителами к RANKL. Увеличение счета эрозий отмечено в группе больных, получавших ГК; у больных с более низкими значениями МПК в L1–L4 и с более высокой кумулятивной дозой ГК. Рост счета эрозий отрицательно коррелировал с увеличением МПК в ДОП и исходным значением остеоиммунологического маркера ВАР, прямая связь выявлена между увеличением числа эрозий и увеличением числа суженных щелей;

- полученные в ходе исследования результаты вносят вклад в разработку персонифицированного подхода к терапии больных РА и ОП.

 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, проведено тщательное всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех больных, использованы корректные современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

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 положения диссертационного исследования с целью совершенствования тактики ведения больных РА и ОП, в том числе с переломами в анамнезе или с высоким риском их возникновения;

- установлено, что включение моноклональных антител к RANKL в терапию ОП при РА у женщин в постменопаузе позволяет предотвратить потерю МПК осевого и периферического отделов скелета, в том числе на фоне приема ГК;

- показано, что терапия моноклональными антителами к RANKL предотвращает дальнейшую деструкцию (сужение суставных щелей), а у пациентов, не принимавших ГК, в том числе замедляет развитие новых эрозий в суставах кистей и стоп; длительная терапия деносумабом сопровождалется стабилизацией индекса деформаций позвонков, уменьшением боли в спине;

- отмечено отсутствие неблагоприятных реакций, потребовавших коррекции терапии, в том числе, на фоне длительного (в течение двух лет) лечения;

- обосновано применение моноклональных антител к RANKL в качестве терапии первой линии при лечении ОП у женщин с РА в постменопаузе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- комплекс используемых автором 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 рекомендованные российскими и международными стандартами методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, использовано сертифицированное оборудование;

- идея включения моноклональных антител к RANKL в комплексную терапию больных РА и ОП базируется на результатах собственного исследования и обобщении передового опыта по изучению влияния этих антител на костную ткань при РА и\или ОП.

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике;

- полученные автором диссертации результаты согласуются с единичными опубликованными ранее работами зарубежных авторов по данной тематике;

- установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- использованы современные методики сбора и обработки результатов исследования с применением программ MS Excel и Statistica 6.0 (включающая в себя, в том числе корреляционный анализ).

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) и является фрагментом многоцентровой общероссийской программы по изучению вторичного ОП при РА.

 Личный вклад соискателя состоит внепосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, в получении и разработке исходных данных. В соответствии с поставленной целью работы автор изучила и проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме, и опубликовала в виде литературного обзора. В дальнейшем были определены и сформулированы задачи, конкретизированы материалы и методы исследования, программа визитов и обследования больных, разработана тематическая карта. Для выполнения работы автор освоила методику оценки деформаций позвонков методом Genant и применила ее при анализе рентгенограмм больных, включенных в исследование. Диссертант самостоятельно осуществлял сбор и оценку клинико-анамнестического и суставного статуса больных с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Непосредственно автором обследовано 69 больных. За период наблюдения состоялось более 400 тематических визитов. Все результаты и полученные сведения внесены в общую электронную базу, обобщены и проанализированы непосредственно автором. При проведении статистического анализа освоены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ MS Excel и Statistica 6.0. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и 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. Результаты диссертации отражены в 14 печатных работах, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 8 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

 На заседании 30.09.2016г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» представляет собой научно-квалифицированную работу, которая соответствует критериям установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Коваленко Полине Сергеевне 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.

Заместитель председателя диссертационного совета,

д.м.н., профессор Эрдес Шандор

Ученый секретарь диссертационного совета,

д.м.н. Амирджанова Вера Николаевна

 30.09.2016