

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ 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 ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 30 сентября 2016г № 32

О присуждении Коваленко Полине Сергеевне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» по специальности 14.01.22 – Ревматология принята к защите 30.06.2016, протокол № 25 диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального агентства научных учреждений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.04.2012 № 105/нк.

Соискатель Коваленко Полина Сергеевна 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, 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). Работает младшим научным сотрудником 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».

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).

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович, 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» Минздрава России дали положительные отзывы на диссертацию.



Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Аксеновой Ангилиной Васильевной, доктором медицинских наук, профессором, и.о.заведующего кафедрой факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова лечебного факультета указала, что диссертация Коваленко Полины Сергеевны на тему «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» является законченной научно квалификационной работой. Впервые в России в проспективном наблюдении 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».



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. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при комплексном изучении и анализе влияния моноклональных антител к RANKL на костную ткань женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП, в том числе, с учетом характера противовоспалительной терапии, клинико-лабораторных показателей. Проанализированы и систематизированы факторы, потенциально способные повлиять на эффект терапии препаратом.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты / **П. С. Дыдыкина**, Е. В. Петрова, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов, С. И. Глухова, Л. И. Алексеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 2. — С. 134–138.

2. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты / **П. С. Дыдыкина**, Е. В. Петрова, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов, Ю. В. Муравьев, И. С. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 4. — С. 397–402.

3. Влияние генно-инженерной биологической терапии на костную ткань больных ревматоидным артритом / **П. С. Дыдыкина**, И. С. Дыдыкина, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 6. — С. 669–677.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Меньшиковой Л.В., д.м.н., профессора, заведующей кафедрой семейной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ; Бадочкина Владимира Васильевича д.м.н., профессора,



заведующего кафедрой ревматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Завадовского Бориса Валерьевича д.м.н., профессора, заведующего лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ НИИ Клинической и экспериментальной ревматологии г. Волгоград.

В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

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

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- 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 персонализированного 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 деносуабом сопровождается 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 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 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-anamnestического 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