

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 16.02.2018 г.

Защита диссертации Кузнецовой П.А.

«Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

Москва – 2018 г.

## СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д.001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Кузнецовой Полины Андреевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 16.02.2018 г., протокол № 3

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 18, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 17 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 Шандор, 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	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
6	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
7	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
8	Баранов А.А.	д.м.н.	14.01.22
9	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
10	Гордеев А.В.	д.м.н.	14.01.22
11	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
12	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	Сигидин Я.А.	д.м.н.	14.01.22
17	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
18	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22

В повестке дня совета защита диссертации Кузнецовой П.А. на тему «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

Диссертация принята к защите 21.11.2017 г. протокол № 28 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, Мазуров Вадим Иванович, заведующий кафедрой терапии и ревматологии имени Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Марусенко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени 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.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (заключение подписано Шишкиным Александром Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»)

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 Кузнецова Полина Андреевна 1988 года рождения. В 2011 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело». В 2014 году окончила ординатуру по специальности «ревматология» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2017 году окончила очную аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «ревматология».

Работает врачом ревматологом в терапевтическом отделении № 1 центральной поликлиники Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства (194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д.4).

Полный текст диссертации Кузнецовой П.А. был размещен на сайте нашего института 27 сентября 2017 года. Диссертация отредактирована в соответствии с требованиями ГОСТа. 23 октября 2017 года в диссертационный совет поступило заявление от соискателя о представлении диссертации к защите и документы были приняты. Представлен один из самых главных и значимых с точки зрения последовательности размещения на порталах интернета документ - положительный отзыв научного руководителя доктора медицинских наук, проф. Мазурова В.И.

В 2017 году окончила очную аспирантуру по программе подготовки научно-педагогических кадров при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «ревматология». Диссертация выполнена в период обучения в аспирантуре, что подтверждено справкой об окончании аспирантуры. Тема кандидатской диссертации утверждена 29 мая 2015 года, поддержана этическим комитетом. В период проведения обучения в аспирантуре сданы экзамены кандидатского минимума по ревматологии, истории философии и науки, по иностранному языку.

Материалы диссертации внедрены в практику ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ, ФГБУ «Северо-Западный Федеральный Медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, СПб ГБУЗ «КРБ №24», ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница и в учебный процесс института медицинского образования ФГБУ «Северо-Западный Федеральный Медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ РФ.

Имеется протокол первичной экспертизы и проверки документации.

24.10.2017 г. на заседании диссертационного совета была создана экспертная комиссия в составе членов диссертационного совета д.м.н. проф. Ананьевой Л.П., д.м.н. Попковой Т.В и д.м.н. Александровой Е.Н. для оценки диссертации Кузнецовой П.А. с точки зрения соответствия шифру специальности, искомой степени кандидата наук, полноте изложения материалов диссертации в автореферате и опубликованных работах. Было дано положительное 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 опубликованных работах и в автореферате. В качестве ведущей организации предложено Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», в качестве официальных оппонентов - доктор медицинских наук, профессор Шостак Надежда Александровна и доктор медицинских наук, профессор Марусенко Ирина Михайловна. Кандидатуры оппонентов и ведущей организации подтвердили свои кандидатуры согласием письменно и представили отзывы о себе. Кандидатуры соответствуют требованиям ВАК, выбор подтвержден достаточным количеством публикаций по теме диссертации. Согласие оппонентов и ведущей организации было получено, подтверждено документами.

21.11.2018 протокол № 28 диссертационный совет утвердил доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежду Александровну и доктора медицинских наук, профессора Марусенко Ирину Михайловну официальными оппонентами, а Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» в качестве ведущей организации. Защита была назначена на 16 февраля 2018 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](http://www.rheumatolog.ru)). 27 ноября 2017 года сделаны соответствующие объявления, размещен текст автореферата. Соискателем подготовлен автореферат, рассылка осуществлена 19-21.12.17 по обязательным адресам из списка, рекомендованного ВАК и членам диссертационного совета, что подтверждено почтой России. Все члены диссертационного совета получили автореферат. Материалы личного дела и документы предварительной экспертизы диссертации соответствуют требованиям Положения ВАК. Таким образом, все требования были выполнены и последовательность представления всех документов соблюдена.

*Е.Л. Насонов:* Пожалуйста, Полина Андреевна. Вам предоставляется 20 минут. (Кузнецова П.А. излагает основные положения диссертации)

*Е.Л. Насонов:* Хорошо, Полина Андреевна. Прекрасное изложение. Теперь, пожалуйста, какие вопросы к Полине Андреевне у членов диссертационного совета? Пожалуйста, Лев Николаевич!

*Л.Н. Денисов:* Полина Андреевна, вы описали достаточно высокую диагностическую чувствительность и специфичность на ранних стадиях выявления маркеров. Скажите, пожалуйста, чего нам следует ожидать, если одновременно посмотреть и ревматоидный фактор, и АЦЦП на ранних стадиях заболевания? Теперь если с практической точки зрения: вот этот комплекс в какую «копеечку», грубо выражаясь, нам обойдется? В настоящее время исследования аутоантител к ядерным белкам только пока у Вас проводятся или где-то в России также? Согласно рекомендациям используются антитела к виментину, ревматоидному фактору и АЦЦП. Если говорить о перспективах, как Вы считаете Ваши данные перспективу открывают довольно большую? Будут ли включены они в будущем в наши рекомендации? И теперь в отношении виментина, а точнее двух его изоформ: комбинация этих изоформ и аутоантител к ядерным белкам дают нам и при раннем, и при развернутом, и при позднем ревматоидном артрите возможность диагностировать достаточно быстро определенный диагноз. Итак, какие перспективы, как Вы думаете, в определении данных показателей?

*П.А. Кузнецова:* Спасибо огромное, уважаемый Лев Николаевич, за проявленный интерес к нашей работе и за вопросы. По результатам проведенного нами исследования мы пришли к выводу, что на первых этапах диагностики ревматоидного артрита, несомненно, необходимо использовать тесты на выявление таких аутоантител как ревматоидный фактор и антитела

к циклическому цитруллинированному пептиду, которые в настоящее время входят в современные критерии, но на ранних этапах развития ревматоидного артрита нами было установлено, что антитела к HNRNP B1 являются диагностически значимыми, которые мы также рекомендуем использовать при диагностике заболевания.

*Л.Н.Денисов:* А независимо от ревматоидного фактора и АЦЦП?

*П.А. Кузнецова:* Независимо от ревматоидного фактора и АЦЦП, т.е. у тех пациентов, у которых не получилось выявить данные маркеры и которые являются серонегативными, мы рекомендуем определять антитела к HNRNP B1, HNRNP A2 и антитела к ацетилированным и карбамилированным изоформам виментина классов иммуноглобулина А, потому как именно эти маркеры являются независимыми от стандартных серологических маркеров. Что касается использования данных тестов в России: результаты нашего исследования были внедрены в практическую и учебную деятельность таких учреждений как: Федеральный медицинский центр имени В.А. Алмазова, государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, клинической ревматологической больницы №25, а также Ленинградской областной клинической больницы в Санкт-Петербурге. В настоящее время тест системы для выявления аутоантител к HNRNP A2 являются коммерческими и доступными на рынке, а панели для выявления антител к HNRNP B1 и к различным посттрансляционным модификациям виментина в настоящее время не доступны на рынке. Однако мы работали совместно с нашими коллегами врачами-ревматологами из Германии, которые в настоящее время активно внедряют использование тестов. Наше исследование является первым в России по изучению диагностической значимости антител к различным посттрансляционным модификациям виментина. Мы надеемся, что в дальнейших исследованиях будет сделан акцент на высокую диагностическую значимость изученных нами маркеров.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо. Пожалуйста, какие еще есть вопросы? Пожалуйста, профессор Баранов Андрей Анатольевич.

*А.А. Баранов:* Полина Андреевна, имеются работы, подтверждающие диагностическое значение ревматоидного фактора IgA. Были ли у Вас исследования в этом направлении? Вы использовали классический ревматоидный фактор в работе?

*П.А. Кузнецова:* Да, мы исследовали ревматоидный фактор класса иммуноглобулин М, совершенно верно.

*А.А. Баранов:* Были ли какие-то взаимосвязи в Вашем исследовании?

*П.А. Кузнецова:* Спасибо огромное за вопрос, Андрей Анатольевич. В нашем исследовании мы не сравнивали диагностическую значимость антител к

различным компонентам ядерного антигена HNRNP и посттрансляционным модификациям виментина со стандартным серологическим маркером ревматоидным фактором, однако мы исследовали частоту встречаемости данных аутоантител у пациентов серопозитивных по ревматоидному фактору и у пациентов серонегативных по данному маркеру. Т.е. сравнение данных маркеров не являлось целью нашего исследования.

*Е.Л. Насонов:* Вы удовлетворены, Андрей Анатольевич?

*А.А. Баранов:* Да, спасибо.

*Е.Л. Насонов:* Пожалуйста, какие еще есть вопросы? Пожалуйста, Юрий Владимирович Муравьев. Пожалуйста, к микрофону, чтобы мы все могли зафиксировать.

*Ю.В.Муравьев:* Полина Андреевна, скажите, пожалуйста, вы однократно изучали маркеры или в динамике также смотрели – это первый вопрос. Второй вопрос: Не прозвучало в работе информации о том, какую терапию получали Ваши пациенты? При развернутой и поздней стадии отмечается достаточно высокая активность ревматоидного артрита.

*П.А. Кузнецова:* Спасибо большое, глубокоуважаемый Юрий Владимирович, за интерес к нашей работе и за вопросы. Наше исследование проводилось однократно на начальном этапе при взятии анализов у пациентов и также проводилось в динамике через 5 лет. Однако по результатам нашего исследования не было получено достоверных корреляционных взаимосвязей между титром изучаемых нами аутоантител на начальном этапе и через 5 лет. Данный вопрос несомненно интересен и требует дальнейших исследований. Имеются данные о работе исследователя Кенига, который в 2017 году опубликовал статью, которая подтверждает данные о том, что титр антител к RA33 увеличивается с годами у больных ревматоидным артритом, т.е. в динамике через 3 года отмечалось значимое повышение уровня антител. Что касается второго вопроса относительно терапии пациентов: целью нашего исследования не являлось изучение титра аутоантител в зависимости от проводимой терапии. При этом все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию, которая соответствует современным клиническим рекомендациям для каждого заболевания. В дальнейших исследованиях мы планируем более детально изучить этот вопрос.

*Е.Л. Насонов:* Вы удовлетворены, Юрий Владимирович?

*Ю.В. Муравьев:* Да, спасибо.

*Е.Л. Насонов:* Хорошо. Да, Вера Николаевна Амирджанова. Пожалуйста.

*В.Н. Амирджанова:* Полина Андреевна, в одном из положений, которые Вы выносите на защиту Вы пишете о том, что аутоантитела к HNRNP В1 преимущественно обнаруживаются на ранних стадиях ревматоидного



артрита – это примерно 78% среди Ваших пациентов, которые не имели и были негативными по ревматоидному фактору и цитруллинированным антителам. В то же время, они выявляются у 67% больных системной склеродермией и, мне казалось, что найден маркер, который при серонегативном ревматоидном артрите может нам помочь в диагностике. Однако при таком высоком проценте выявления при системной склеродермии я не думаю, что это возможно. Скажите, пожалуйста, не было ли у Вас среди пациентов из группы с системной склеродермией на ранних стадиях, которые относились бы к смешанному заболеванию соединительной ткани и тогда, возможно, было не только поражение суставов, но и органов, поэтому столь большой процент пациентов оказались позитивными по антителам из данной группы? Спасибо.

*П.А. Кузнецова:* Уважаемая Вера Николаевна, спасибо. Разрешите ответить на представленный вопрос. По результатам проведенного нами исследования действительно антитела к HNRNP B1 являются диагностически значимыми маркерами и выявляются у пациентов преимущественно на ранней стадии ревматоидного артрита, а также мы получили достоверные корреляционные взаимосвязи с длительностью заболевания. Но, тем не менее, данные антитела выявляются не только при ревматоидном артрите, но и при системной склеродермии. Таким образом, при диагностике заболеваний при выявлении антител к HNRNP B1 нужно иметь в виду, что данный маркер диагностически значим прежде всего в отношении ревматоидного артрита, но не исключает диагноз системной склеродермии. В основную группу обследованных нами пациентов вошли больные ревматоидным артритом, а в группу сравнения вошли пациенты с системной склеродермией, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена и болезнью Бехтерева с критериально достоверными диагнозами. Пациенты со смешанным заболеванием соединительной ткани не входили в исследование.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо. Какие еще есть вопросы? Наверное, достаточно вопросов, потому что будут у нас еще скрытые вопросы в выступлениях. У нас сейчас будет небольшой технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения диссертационного совета.

*Е.Л. Насонов* слово предоставляется научному руководителю соискателя доктору медицинских наук, академику РАН Мазурову Вадиму Ивановичу. Пожалуйста, несколько слов.

*В.И. Мазуров:* положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

*Е.Л. Насонов:* Спасибо, Вадим Иванович. Продолжаем заседание. Слово предоставляется ученому секретарю Дыдыкиной Ирине Степановне.

*И.С. Дыдыкина:* Первичная экспертиза диссертации состоялась в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Западный Федеральный Медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, где набирался материал и выполнялась работа. Подробным образом определено конкретное участие автора в получении данных результатов, что чрезвычайно важно, также говорится о том, что результаты исследования достоверны. В заключении делается вывод о том, что работа при рецензировании специалистов заслуживает того, чтобы быть переданной в диссертационный совет и представляться к защите по специальности 14.01.22 – ревматология. В качестве рецензентов по работе выступали старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии, врач ревматолог, кандидат медицинских наук Маслянский Алексей Леонидович, подпись которого заверена ученым секретарем, и доктор медицинских наук Беляева Ирина Борисовна, профессор кафедры терапии и ревматологии имени Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», которая также отразила свое отношение к данной работе. Был сделан ряд замечаний, даны советы по их исправлению. Все высказанные рецензентами замечания были учтены и исправлены при дальнейшей подготовке диссертации к защите.

Отзыв ведущей организации подготовлен Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» подготовила отзыв, с которым наш диссертационный совет работал впервые. Этот вуз очень строго соблюдает все требования ВАК по оформлению отзыва ведущей организации. Мы неоднократно связывались – созванивались с ученым секретарем и с соотрудниками, которые имели непосредственное отношение к оформлению отзыва. Хотелось бы отметить, что на сегодняшний день всего два вуза в стране – это ФГБОУ ВО Московский Государственный университет имени М.В. Ломоносова и ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный университет имеют право самостоятельно принимать решения и присуждать степень доктора и кандидата медицинских наук без заключения ВАК, поэтому отзыв, который мы получили полностью соответствует требованиям, очень четко составлен. В отзыве отражены все пункты требований, который ВАК предъявляет к отзывам на диссертационные исследования. Подробнейшим образом перечислены достижения в области новизны, практической значимости, положения, которые выносятся на защиту, отмечена полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах. Отзыв положительный,

подписан Шишкиным Александром Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный университет. Отзыв на диссертацию и автореферат Кузнецовой Полины Андреевны на тему «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (отзыв прилагается) и утвержден проректором по научной работе университета.

Указано, что диссертация Кузнецовой Полины Андреевны на тему «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» посвящена оценке клинико-патологического значения новых лабораторных биомаркеров иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также прогнозированию течения ревматоидного артрита. Научная и практическая ценность диссертации Кузнецовой П.А. состоит в том, что впервые в России проведено комплексное сравнительное изучение маркеров при различных ревматических заболеваниях, и по результатам проведенного исследования установлены маркеры раннего ревматоидного артрита, которые имеют важное практическое значение для медицинских учреждений. посвящена оценке клинико-патогенетического значения новых лабораторных биомаркеров иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также прогнозированию течения ревматоидного артрита. Научные положения, представленные в диссертационной работе, основаны на результатах собственных исследований с применением достаточного объема клинического материала и достаточного комплекса исследований больных ревматоидным артритом в зависимости от пола, активности, длительности, серопозитивности и стадии данного заболевания с применением аутоантител к различным представителям гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина HNRNP и посттрансляционным модификациям (цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным) виментина. Следует отметить, что материалы диссертационного исследования охватывают широкий перечень различных ревматологических заболеваний: ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, системная склеродермия. Впервые было показано, что повышение уровня анти-HNRNP V1 наблюдалось не только у пациентов с ревматоидным артритом, но и больных системной склеродермией. Установлено, что изученные аутоантитела имеют прямые корреляционные взаимосвязи не только с длительностью и активностью ревматоидного артрита, но и с клинико-

лабораторными показателями активности ревматоидного артрита, а также с рентгенологическими признаками суставной деструкции у больных ревматоидным артритом. Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведенное исследование позволило установить, что аутоантитела к HNRNP B1, а также к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина могут использоваться в дифференциальной диагностике ревматологических заболеваний. В качестве обсуждения на диссертационном совете предложен вопрос: почему в работе для оценки стадийности процесса проводилось изучение рентгенологического статуса, а не ультразвукового, как более точного?

В заключении говорится, что выполненная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значимый вклад в ее развитие. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Выполненное Кузнецовой П.А. диссертационное исследование заслуживает положительной оценки. Данная диссертация полностью соответствует 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.

*Е.Л. Насонов:* Прокомментируйте, пожалуйста, точку зрения ведущей организации в отношении УЗИ суставов.

*П.А. Кузнецова:* В Российских, американских, европейских клинических рекомендациях УЗИ суставов не рассматривается в качестве диагностического метода оценки стадии заболевания. В своей работе при определении стадии РА мы использовали классический рентген кистей и стоп в прямой проекции.

*И.С. Дыдыкина:* На автореферат диссертации поступили положительные отзывы: от Коршунова Николая Ивановича, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ; от Нестерович Ирины Ивановны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; от Инамовой Оксаны

Владимировны, кандидата медицинских наук, главного врача СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25»; от Тыренко Вадима Витальевича, доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры и клиники факультетской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». Замечаний в отзывах нет, подчеркивается научная новизна и практическая значимость работы.

Когда город, коллеги, сотрудники поддерживают соискателя, это лишний раз свидетельствует о заинтересованности города в том, чтобы появился новый ученый и внес свой важный вклад. Евгений Львович, коллеги, в совет представлены очень хорошие, подробные отзывы о работе.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов проведенного исследования.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое, Ирина Степановна. Я думаю, что мы примем отзывы как важное подтверждение точки зрения ученого совета А сейчас я хочу предоставить слово оппонентам. Пожалуйста, Марусенко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

*И.М. Марусенко:* зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме).

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет. Однако при изучении работы возникли следующие вопросы к диссертанту:

1) В главе 2 и 3 рентгенологическая характеристика больных ревматоидным артритом представлена следующим образом: эрозивный артрит – 21%, неэрозивный – 79%, а в главе 5 – наоборот (21% - неэрозивный артрит, 79% - эрозивный артрит). Каким образом это повлияло на анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем определяемых антител и наличием эрозивных изменений на рентгенограммах?

2) Почему при оценке прогностической роли определяемых аутоантител у 144 больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания применено разное разделение исследуемых пациентов на подгруппы? При определении аутоантител к различным компонентам ядерного антигена HNRNP выделен ранний ревматоидный артрит – до 6 месяцев и развернутый/поздний ревматоидный артрит – более 6 месяцев, а при определении аутоантител к различным посттрансляционным

модификациям виментина выделены: очень ранний ревматоидный артрит – до 3 месяцев, ранний ревматоидный артрит (3-12 месяцев) и развернутый/поздний ревматоидный артрит – более 12 месяцев?

3) Можно ли говорить о достоверном выявлении в значимом титре каких-либо исследованных аутоантител у пациентов без активности ревматоидного артрита, если в группах изучения аутоантител к HNRNP B1 и к различным посттрансляционным модификациям виментина низкая активность была у 4 больных, ремиссия – у 1, а в группе изучения аутоантител к HNRNP A2 ремиссия была у 1 больного, пациентов с низкой активностью не было (из 144 человек)?

Диссертационная работа Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», выполненная под руководством академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Мазурова Вадима Ивановича, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи - разработка алгоритма диагностики ревматоидного артрита с использованием аутоантител к HNRNP B1, HNRNP A2, а также к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина, что имеет существенное значение для ревматологии.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. – Ревматология.

*П.А. Кузнецова:* Уважаемая Ирина Михайловна, спасибо за подробный анализ нашей работы. Со всеми замечаниями мы согласны. Позвольте ответить на поставленные вопросы. В нашем исследовании принимали участие пациенты преимущественно с неэрозивной формой ревматоидного артрита – 79%, с эрозивной был 21%. В процессе форматирования текста самой диссертации произошла накладка при смещении текста. Вместе с тем, на этой же странице в тексте диссертации, на основании тех же данных, которые включают 79% больных с неэрозивным ревматоидным

артритом и 21% с эрозивным, приведен анализ корреляционных взаимосвязей с помощью рангового коэффициента корреляций Спирмена, который послужил основой для подведения итогов и составления выводов нашей работы, которые отражены в автореферате. Отвечая на второй вопрос, при оценке прогностической роли изучаемых нами аутоантител в зависимости от длительности ревматоидного артрита мы использовали различные способы разделения пациентов на подгруппы по нормативным показателям. На первом этапе нашего исследования частоты встречаемости антител к RA33 мы разделяли пациентов на 2 подгруппы: первая – пациенты с ранней формой и вторая - и развернутая/поздняя стадии ревматоидного артрита, а на дальнейшем этапе нашего исследования при изучении диагностической значимости антител к различным посттрансляционным модификациям виментина мы полагали, что данные антитела являются более чувствительными, поэтому мы использовали разделение пациентов на 3 подгруппы, а не на 2. Для сравнения в нашей работе мы решили привести примеры различного разделения на подгруппы. И отвечая на 3 вопрос по результатам нашего исследования у больных ревматоидным артритом, позитивных по антителам к HNRNP B1, HNRNP A2 и различным изоформам виментина, была более высокая степень активности заболевания. Это связано с тем, что в основной группе изучаемых нами пациентов преобладали пациенты со второй и третьей степенью активности ревматоидного артрита. Однако основой для подведения итогов и составления выводов о зависимости изучаемых антител с активностью ревматоидного артрита послужил корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляций по Спирмену, который выявил достоверные корреляционные взаимосвязи между антителами к HNRNP-B1, цитруллинированными, карбамилированными изоформами виментина класса IgG с клинико-лабораторными показателями активности РА: а именно с показателями СОЭ, С-реактивного белка и индексом DAS 28. Спасибо.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Вас удовлетворяет ответ, Ирина Михайловна?

*И.М. Марусенко:* Да, удовлетворяет.

*Е.Л. Насонов:* С огромным удовольствием предоставляю слово глубокоуважаемой Шостак Надежде Александровне, доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

*Н.А. Шостак:* зачитывает отзыв (официальный отзыв прилагается к стенограмме), ответы на поставленные ранее вопросы обсуждены с соискателем при встрече, ответы получены.

Н.А. Шостак обратила внимание на то, что каждый раз при оценке больного мы сталкиваемся с проблемой: какой же это артрит, если нет видимых поражений суставов. Полина Андреевна взяла на себя такой важный труд, как расшифровка того самого серонегативного ревматоидного артрита, который, я уверена помнят все, кто присутствует в зале. Дмитрий Евгеньевич часто анализировал радикал и мы говорили о том, что остается группа больных, которых мы называли серонегативным ревматоидным артритом. Тогда, видимо, в клинике Шарите только еще начинали делать виментин и поэтому лет 10 назад мы еще говорили о том, как это трудно. Школа клиники Шарите и петербургская школа сделали невероятное. Можно было ожидать, что еще лет 10 мы с Вами не приблизимся грамотно к достоверному изучению серонегативного ревматоидного артрита. Однако имеет место международная кооперация и в результате мы с Вами имеем почти все, за исключением некоторых моментов, которые требуют уточнения. Когда я начала читать диссертацию Полины Андреевны, я ожидала очень трудной для клинициста иммунологии. Однако в каждой главе литературного обзора имело место подзаглавие, которое называлось «клинико-иммунологические особенности ревматоидного артрита при изучении антител к RA33 и различным посттрансляционным модификациям виментина. И достоверно в работе не хватало клинических примеров. Но факт того, что каждую главу Вы разбирали клинически полностью Вас оправдывает. Вторая глава говорит о том, как много было сделано. Невозможно было сделать «одними руками» данную работу с большим объемом материала, больных и различным перечнем методик. Поэтому Вы являетесь представителем Петербургской школы, которые смогли выполнить такую большую работу. Стоит отметить замечательную математическую обработку, современные графики и лаконичный стиль в диссертации. Хотелось бы отметить четкие и лаконичные выводы, которые соответствуют поставленным задачам, а также практические рекомендации, в которых четко отражен алгоритм для врача.

В настоящее время мы работаем в эпоху готовящихся новых рекомендаций EULAR/ACR, которые будут готовы к 2019 году. Я бы просила уточнить Полину Андреевну существует ли общественное мнение о том, какие из изученных новых маркеров из семейства гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина или изоформ виментина будут включены в рекомендации? Какая перспектива применения маркеров?



В заключении хочу сказать, что диссертационная работа Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», выполненная под руководством академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Мазурова Вадима Ивановича, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение поставленной задачи, имеющей важное значение для диагностики ревматических заболеваний.

По объему выполненного исследования, его актуальности, новизне и практической значимости данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое, Надежда Александровна. Полина Андреевна, Ваши комментарии, ответьте, пожалуйста оппоненту.

*П.А. Кузнецова:* Уважаемая Надежда Александровна, спасибо за глубокий анализ и положительные отзывы. Спасибо большое за ценные советы, которые мы обязательно учтем на дальнейших этапах нашей работы. Отвечая на Ваш вопрос, я бы хотела еще раз подчеркнуть, что основными диагностически значимыми маркерами по результатам нашего исследования среди антител RA33 являются антитела к HNRNP B1, которые обладают более высокой диагностической значимостью по сравнению с антителами к HNRNP A2, которые являются представителями одного семейства ядерных белков, а среди различных посттрансляционных модификаций виментина – антитела к цитруллинированный изоформам виментина класса иммуноглобулина А и G и карбамилированным изоформам виментина класса иммуноглобулина G. Существует достаточно много публикаций, которые описывают высокое значение антител к RA33 в диагностике ревматоидного артрита, однако в настоящее время изученные нами маркеры не вошли в международные клинические рекомендации. Мы надеемся, что в будущих исследованиях будет сделан акцент на высокую диагностическую значимость изученных нами маркеров. Спасибо.

*Е.Л. Насонов:* Большое спасибо. Теперь переходим к обсуждению работы. Кто хотел бы высказаться, прокомментировать? Пожалуйста, Нина Николаевна Кузьмина.

*Н.Н. Кузьмина:* Дорогие коллеги, я хотела бы разделить точку зрения официальных оппонентов, которые дали прекрасные отзывы и присоединиться к ним. Я бы хотела сказать, что работа великолепная. По актуальности, по научной значимости, по объемам материала, по современным технологиям, по выводам, по основным результатам работы, по тому, сколько опубликовано работ, по широкому кругу выступлений я думаю, что это работа несомненно заслуживает присуждения ученой степени. Что мне особенно понравилось: молодой доктор прекрасно доложила и великолепно ответила на все вопросы, что свидетельствует о высоком уровне школы. Если мы будем получать такую молодежь, то для всех нас это будет очень хорошо.

*П.А. Кузнецова:* Спасибо большое, Нина Николаевна, за положительный отзыв.

*Е.Л. Насонов:* Большое спасибо. Кто еще хотел бы высказаться? Пожалуйста, Андрей Анатольевич.

*А.А. Баранов:* Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, на самом деле давно не было таких работ, которые были бы посвящены столь важной тематике. Тем более сегодня все убеждены, что есть ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, общий эпитоп, который у нас так и не удалось пока внедрить в практику, а все серологические методы, которые сегодня рассматривались они достаточно хорошо внедряются в практику и, мне кажется, что в этом плане диссертация имеет практическую направленность и колоссальное значения применения в России. В последнее время мы пересматриваем вопросы диспансеризации и, к сожалению, нет никаких маркеров. Имеется клинический анализ крови, который делается всего 1 раз в 3 года, а также онко-настороженность со специфическими маркерами и генами. Мне кажется, что сегодняшние работы дают нам возможность обратиться в Минздрав не только в плане выявления такого заболевания, как ревматоидный артрит, на ранних стадиях, а в плане перспективы изучения изоформ виментина. Здесь прослеживается интересная корреляция, которая была показана Полиной Андреевной в своей работе – четкая связь с активностью заболевания, а именно с С-реактивным белком, СОЭ и индексом DAS 28 и, наверное, это имеет значение в практической оценке эффективности терапии ревматоидного артрита, особенно на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами

(в частности цертолизумаб, который блокирует интерлейкин шестой). Не всегда четко можно оценить активность ревматоидного артрита только согласно индексу DAS 28, СОЭ и СРБ. Поэтому здесь, скорее всего, дополнительное исследование в динамике изоформ виментина может быть дополнительной информацией в плане прогрессирования этого заболевания и адекватности проводимой терапии. В целом работа мне очень понравилась и я ее поддерживаю. Соискатель заслуживает искомой степени.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо большое. Я думаю, что вряд ли, по крайней мере тот спектр подходов, который мы сейчас используем он может иметь значение для диагностики. В настоящее время мы владеем недостаточным диагностическим иммунологическим арсеналом. Ревматоидный фактор и АЦЦП второго поколения составляют практически 96%. Выявляются эти антитела преимущественно при развернутых стадиях ревматоидного артрита. Поэтому можно увеличивать значимость на 1-2 %, но тем не менее другой наиболее важный объект, о котором говорил Андрей Анатольевич – это оценка активности и эффективности терапии. Важна иммунологическая ремиссия. Об этом сейчас можно говорить только с появлением анти-В-клеточной терапии и других генно-инженерных препаратов, которые способны приводить к глубокой ремиссии заболевания. Поэтому я хочу поздравить Вас с блестящей работой и конечно мы вместе с Вами будем думать о том, как ее продолжать. Но здесь самое основное для нас – это оценка эффективности терапии, прогнозирование ремиссии, а с другой стороны прогнозирование возможных обострений после терапии. Я считаю, что именно в этой области исследования, которые Вы провели имеют важнейшее значение для развития нашей специальности. Я от всего сердца буду поддерживать эту работу.

*Е.Л. Насонов:* Соискателю предоставляется заключительное слово.

*П.А. Кузнецова:* (благодарит ученый совет, официальных оппонентов, ведущее учреждение, научного руководителя) Я постараюсь быть краткой. Хочу выразить благодарность глубокоуважаемому Евгению Львовичу, глубокоуважаемым членам диссертационного совета за возможность защищаться в столь известном и уважаемом учреждении нашей страны! Выражаю искреннюю благодарность моим официальным оппонентам: Шостак Надежде Александровне, Марусенко Ирине Михайловне и ведущему учреждению Санкт-Петербургскому государственному университету за подробный анализ нашей работы и замечания, которые мы учтем в дальнейших наших исследованиях. Позвольте поблагодарить ученого секретаря диссертационного совета Дыдыкину Ирину Степановну за очень важные для меня рекомендации при подготовке к защите диссертации.

Особую благодарность выражаю моему учителю, научному руководителю Вадиму Ивановичу Мазурову за идею и постоянную помощь в проведении и написании работы. Позвольте также выразить признательность Маслянскому Алексею Леонидовичу, моему наставнику, который своим примером стимулировал выполнение работы, а также Лапину Сергею Владимировичу за неоценимую помощь в организации и сотрудничестве с центром клиники Шарите в Германии. Спасибо моей семье за то, что они сегодня в этом зале.

*Е.Л. Насонов:* Спасибо! Переходим к выбору счетной комиссии. Кто за то, чтобы избрать д.м.н., проф. Соловьева Сергея Константиновича, д.м.н., проф. Балабанову Римму Михайловну и д.м.н. Попкову Татьяну Валентиновну избрать членами счетной комиссии? 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. Балабановой Римме Михайловне.

*Р.М. Балабанова:* Дорогие коллеги! Состав избранной комиссии: д.м.н., проф. Соловьев С.К., д.м.н., проф. Балабанова Р.М. и д.м.н. Попкова Т.В. Комиссия избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Кузнецовой Полине Андреевне. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов медицинских наук по профилю рассматриваемой диссертации 17 (по специальности 14.01.22 - ревматология). Было роздано 18 бюллетеней. Осталось не роздано 3 бюллетени. Оказалось в урне 18 бюллетеней.

Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Кузнецовой Полине Андреевне: ЗА – 18, 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 – 18 человек) в следующей редакции:

В диссертационной работе Кузнецовой Полины Андреевны на тему «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита»

- аутоантитела к HNRNP B1 с высокой частотой выявляются при раннем ревматоидном артрите и имеют прямые корреляционные связи с активностью заболевания и деструктивным процессом в суставах. Их диагностическая чувствительность составляет 78,5%, а диагностическая специфичность — 84,9%.

– пациенты с ранним ревматоидным артритом достоверно чаще имели повышенный уровень анти-HNRNP B1 (63 из 144, 44%) в отличие от больных с развернутой формой заболевания (7 из 144, 5%) ( $p < 0,05$ ). Была выявлена достоверная связь между уровнем аутоантител к HNRNP B1 в сыворотках крови больных ревматоидным артритом и острофазовыми показателями активности заболевания (скорость оседания эритроцитов:  $r = 0,232$ ,  $p = 0,006$ ; с уровнем С-реактивного белка:  $r = 0,316$ ,  $p = 0,000$ ). Встречаемость аутоантител к HNRNP B1 у больных ревматоидным артритом имела обратную корреляционную взаимосвязь с эрозивными изменениями ( $r = -0,083$ ,  $p = 0,001$ ,  $r = -0,343$ ,  $p = 0,001$ , соответственно);

– определены группы аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина, а именно: аутоантитела к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина класса IgG, а также к цитруллинированным изоформам виментина класса IgA, которые выявляются у пациентов с ревматоидным артритом статистически значительно чаще, чем в группах больных системной склеродермией и болезнью Бехтерева, что обосновывает их значение в дифференциальной диагностике системных аутоиммунных заболеваний;

– выявлены аутоантитела, которые относятся к лабораторным показателям активности ревматоидного артрита вне зависимости от серопозитивности по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. У больных ранним или развернутым, или поздним ревматоидным артритом имеются корреляционные взаимосвязи аутоантител к HNRNP B1, HNRNP A2, цитруллинированным изоформам виментина, а также к карбамилированным изоформам виментина класса IgG с показателями иммуновоспалительного процесса (индексом DAS 28, С-реактивным белком и скоростью оседания эритроцитов);

– получены собственные данные, позволившие отнести аутоантитела к HNRNP B1 к дополнительным лабораторно-иммунологическим маркерам системной склеродермии. Данные аутоантитела выявлялись значительно

чаще у больных ревматоидным артритом (113 из 144; 79%) и системной склеродермией (97 из 144; 67,5%);

– доказано, что представитель семейства анти-RA33 анти-HNRNP B1 превосходит по своей диагностической эффективности анти-HNRNP A2;

– по результатам проведенного исследования установлены маркеры тяжелого эрозивного субтипа ревматоидного артрита. Выявлены прямые корреляционные связи аутоантител к цитруллинированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также к ацетилированному виментину класса IgG, с выраженностью деструктивных изменений в суставах ( $r = 0,015$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,064$ ,  $p = 0,004$  и  $r = 0,011$ ,  $p = 0,015$ , соответственно);

– определены маркеры второй линии диагностики у пациентов с ранним ревматоидным артритом при отсутствии ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду: аутоантитела к цитруллинированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также аутоантитела к карбамилированным изоформам виментина класса IgG.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– впервые в России в работе, основанной на комплексном исследовании большой когорты больных ревматоидным артритом в зависимости от активности, длительности, серопозитивности и рентгенологической стадии заболевания, а также пациентов с болезнью Бехтерева, системной склеродермией, системной красной волчанкой и болезнью Шегрена изучена частота встречаемости аутоантител к различным представителям гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина HNRNP и различным посттрансляционным модификациям виментина (цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам);

– установлены клинически информативные для диагностики ревматоидного артрита маркеры: аутоантитела к HNRNP B1, HNRNP A2, цитруллинированным и ацетилированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также аутоантитела к карбамилированным изоформам виментина класса IgG;

– доказано, что анти-HNRNP B1 обладают более высокой диагностической информативностью при раннем ревматоидном артрите по сравнению с анти-HNRNP A2;

– определены высокоспецифичные маркеры ревматоидного артрита, независимые от выявления ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, а именно аутоантитела к HNRNP A2, HNRNP B1, цитруллинированным и карбамилированным изоформам виментина классов IgG, а также аутоантитела к ацетилированным изоформам

виментина класса IgA, что определяет целесообразность их использования при дифференциальной диагностике системных аутоиммунных заболеваний;

- показана взаимосвязь аутоантител к HNRNP B1 с высокой клинико-лабораторной активностью ревматоидного артрита, хотя их определение не связано с эрозивными изменениями в суставах;

- продемонстрировано, что выявление у больных ревматоидным артритом повышенных уровней аутоантител к цитруллинированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также аутоантител к ацетилированным изоформам виментина класса IgG тесно связано с быстро прогрессирующим деструктивным поражением суставов;

- установлены показатели диагностической чувствительности и специфичности: для анти-HNRNP B1 составили соответственно 78,5 и 84,9%, анти-HNRNP A2 – 39,8 и 98%, аутоантител к цитруллинированному виментину IgG – 66 и 97%, аутоантител к цитруллинированному виментину IgA – 60,6 и 92%, аутоантител к карбамилированному виментину IgG – 91,5 и 53,2%, аутоантител к карбамилированному виментину IgA – 26 и 91,9%, аутоантител к ацетилированному виментину IgG – 63,4 и 93,5%, аутоантител к ацетилированному виментину IgA – 49,3 и 70,9%;

- разработан алгоритм диагностики ревматоидного артрита, который на первом этапе включает определение ревматоидного фактора и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, а на втором этапе серологического обследования при подозрении на ревматоидный артрит, особенно при получении отрицательных результатов исследования на наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидному фактору, целесообразно использовать анти-HNRNP A2 и аутоантитела к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина.

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 учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации основные положения диссертационного исследования с целью улучшения качества диагностического поиска среди больных ревматическими заболеваниями:

- доказано, что уровни аутоантител к HNRNP B1, цитруллинированным и карбамилированным изоформам виментина класса IgG связаны с клинико-лабора-торными показателями активности ревматоидного артрита, а аутоантитела к цитруллинированным и ацетилированным изоформам виментина класса IgG с рентгенологическими признаками заболевания.;
- определено, что аутоантитела к HNRNP B1, а также к цитруллинированному виментину и ацетилированному виментину классов IgG имеют более высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с анти-HNRNP A2 и аутоантителами к цитруллинированному виментину класса IgA, карбамилированному виментину классов IgG и IgA, а также ацетилированному виментину класса IgA;
- выявлено, что аутоантитела к HNRNP B1 преимущественно обнаруживаются на ранних стадиях ревматоидного артрита, ассоциируются с высокой степенью активности заболевания, а также выявляются у больных системной склеродермией;
- установлено, что на первом этапе диагностики ревматоидного артрита следует определять уровни ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, а на втором этапе у серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациентов целесообразно исследовать аутоантитела к HNRNP A2 и аутоантитела к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина. На основании данных маркеров возможно определение активности и прогнозирование течения ревматоидного артрита.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством пациентов включенных в исследование. Комплекс используемых автором методов обследования соответствует цели и задачам работы. 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 лабораторного и инструментального обследования пациентов, использовано сертифицированное оборудование. Сравнения собственных и литературных данных проведено корректно. Полученные



автором диссертации результаты согласуются с немногочисленными опубликованными ранее работами зарубежных авторов по данной тематике.

Диссертационная работа утверждена на ученом совете Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России 29 мая 2015 года, одобрена локальным этическим комитетом.

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 обследования больных. Автором были отобраны и обследованы пациенты с ревматоидным артритом, болезнью Шегрена, системной красной волчанкой, болезнью Бехтерева, системной склеродермией. Осуществлялась оценка клинического и объективного статуса больных. Совместно с сотрудниками научно-методического центра по молекулярной медицине Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ диссертант участвовала в определении панели аутоантител в сыворотках крови обследуемых пациентов.

Все полученные автором результаты систематизированы, внесены в электронную базу данных и тщательно проанализированы. При проведении статистического анализа освоены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Соискатель самостоятельно апробировала результаты исследования, оформила рукопись диссертации, подготовила основные публикации и выступления по выполненной работе.

На заседании 16.02.2018 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» 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 Кузнецовой Полине Андреевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (по специальности 14.01.22 – Ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь диссертационного совета,  
к.м.н.

  
Дыдыкина Ирина Степановна

16.02.2018