

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д. 001.018.01
на базе 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 «16» февраля 2018г. № 3

О присуждении Кузнецовой Полине Андреевне, гражданке России ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» по специальности 14.01.22 – Ревматология принята к защите 21.11.2017, протокол № 28 диссертационным советом Д. 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34-А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.04.2012 № 105/нк.

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 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».

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).

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

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 дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» в своем положительном заключении, подписанном Шишкиным Александром Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой факультетской терапии указала, что диссертация Кузнецовой Полины Андреевны на тему «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационное исследование посвящено оценке клинико-патогенетического значения новых иммуновоспалительных биомаркеров ревматических заболеваний, прогнозированию течения ревматоидного артрита. Впервые в России проведено комплексное сравнительное изучение аутоантител к различным представителям гетерогенного ядерного рибонуклеопротеида HNRNP, а также к посттрансляционным модификациям виментина на большой когорте больных, в которую вошли

пациенты с различными вариантами течения ревматоидного артрита, а также больные системной красной волчанкой, болезнью Бехтерева, системной склеродермией и болезнью Шегрена.

Практическая значимость результатов работы подтверждена их внедрением в практическую деятельность ревматологических отделений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения Здравоохранения Ленинградской областной клинической больницы и Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25». Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры 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, а также в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных 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 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, 1 статья в зарубежном журнале и 8 тезисов – в материалах российских научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при обследовании пациентов ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, болезнью Бехтерева, системной склеродермией и болезнью Шегрена. Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (РА33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии / **П. А. Кузнецова**, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, О. Ю. Ткаченко, В. И. Мазуров // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 159–163.

2. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом / **П. А. Кузнецова**, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Х. Бэнг, В. И. Мазуров // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 44–9.

3. Антитела к HnRNP (РА33) у больных с ревматоидным артритом / **П. А. Олейник**, А. Л. Маслянский, А. В. Мазинг, С. В. Лапин, В. И. Мазуров // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14. — № 3. — С. 59.

На автореферат диссертации поступили положительные отзывы от Тыренко Вадима Витальевича – доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры и клиники факультетской терапии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; от Нестерович Ирины Ивановны – доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; от Инамовой Оксаны Владимировны – кандидата медицинских наук, главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25»; от Коршунова Николая Ивановича – доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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:

- 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, карбамиллированным 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 карбамиллированным 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 цит-

руллинированному 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-лабораторными 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

