

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.028.02 (Д 208.054.04),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29.05.2023 № 31

О присуждении Мячиковой Валентине Юрьевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре аутовоспалительных заболеваний» по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.27 – ревматология принята к защите 27.03.2023 г., протокол № 28 диссертационным советом 21.1.028.02 (Д 208.054.04), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, приказ Минобрнауки России №1617/нк от 15.12.2015 (ред. в соответствии с приказом Минобрнауки России о внесении изменений от 26.01.2023 № 54/нк).

Соискатель Мячикова Валентина Юрьевна 1991 года рождения.

В 2014 году соискатель окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, освоив программу подготовки научно-педагогических кадров по специальностям: 3.1.20 – кардиология, 3.1.27 – ревматология.

Работает научным сотрудником Научно-исследовательской группы аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний Научно-исследовательского отдела неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на базе научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов и научно-исследовательской лаборатории ревматологии и иммунопатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт сердца и сосудов, директор; Научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, руководитель;

Маслянский Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория ревматологии и иммунопатологии, заведующий;

Официальные оппоненты:

Салугина Светлана Олеговна — доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник;

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заведующий дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своем положительном отзыве, подписанном Болдуевой Светланой Афанасьевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии и Трофимовым Евгением Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда указали, что диссертационная работа Мячиковой Валентины Юрьевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для кардиологии и ревматологии — исследование клинических проявлений, спектра маркеров воспаления и идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, как вариантами полигенных аутовоспалительных заболеваний, и разработка подходов к патогенетической терапии.

Принципиальных замечаний отзывы не содержат.

В отзыве ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации содержится 2 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н. Салугиной С.О. имеется 4 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

В отзыве официального оппонента д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Арутюнова Г.П. содержится 3 вопроса (отзыв прилагается, в ходе заседания получены аргументированные ответы).

Соискатель имеет 18 (71/64) опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 (32/28) работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 (32/28) работ. В этих публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования. По теме диссертации получено 1 изобретение интеллектуальной собственности (22 июня 2022 года). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, авторском вкладе в эти работы и выходных данных публикаций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Мячикова, В.Ю. Идиопатический рецидивирующий перикардит - смена парадигмы?/ Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24 № 11. – С. 155-163.
2. Мячикова, В.Ю. Идиопатический рецидивирующий перикардит – новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-

104). / Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.// Кардиология. – 2021. – Т.61 №1. – С.72-77.

3. Мячикова, В.Ю. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых./ Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Кувардин Е.С., Лапин С.В. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26 №11. – С.82-87.

4. Мячикова, В.Ю. Маркеры активности болезни Стилла взрослых./ Мячикова В.Ю., Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Кувардин Е.С., Маслянский А.Л.// Научно-практическая ревматология. – 2022. – Т.60 №3. – С. 341-346.

5. Myachikova, V. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still disease with serositis. / Myachikova V, Moiseeva O, Konradi A, Lapin SV, Tkachenko O, Nazarov V, Feist E, Maslyanskiy A.// Clin Exp Rheumatol. – 2022. – V.40№8. – P.1-6.

6. Мячикова, В.Ю. Способ лечения системной формы болезни Стилла взрослых с применением колхицина./ Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М.// Патент на изобретение. – 2022. №2774778.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

доктора медицинских наук, профессора, главного кардиолога Самарской области, заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова» **Дуплякова Дмитрия Викторовича** (г. Самара);

кандидата медицинских наук, врача-ревматолога, врача-кардиолога, генерального директора медицинского центра «Нормокард» (общество с ограниченной ответственностью «НОРМА») **Байраковой Юлии Вячеславовны** (г. Кемерово);

кандидата медицинских наук, руководителя центра антицитокиновой терапии клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врача-ревматолога отделения дневного стационара № 1 **Василенко Елизаветы Алексеевны** (г. Санкт-Петербург);

заместителя главного врача по медицинской части, врача-ревматолога, руководителя направления «Ревматология» Клиники доктора Аникиной (общество с ограниченной ответственностью «Интех») **Кусевич Дарьи Александровны** (г. Видное, Московская область).

В отзывах указано, что диссертационная работа Мячиковой В.Ю. является завершенным научно-квалификационным исследованием с решением актуальных задач, отражающих и полностью раскрывающих цель исследования.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их высоким уровнем компетентности и большим опытом в области кардиологии и ревматологии, активным их вовлечением в организацию плановой и экстренной кардиологической помощи, участием в разработке рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи исследуемых нозологий, а также наличием научных публикаций по темам, затрагиваемым в диссертационной работе.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана патогенетическая терапия блокатором интерлейкина 1 - го фликицептом (рекомбинантным белком, блокирующим интерлейкин 1 альфа и бета) у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом с невозможностью приема колхицина в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (противопоказания к терапии, первичная неэффективность терапии, серьезные нежелательные явления терапии), приемом глюкокортикоидов с формированием стероидозависимости и

стероидорезистентности. Разработана схема патогенетической терапии колхицином у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых и клиникой перикардита или полисерозита.

предложено рутинное использование биомаркеров - сывороточного кальпротектина, интерлейкина-6, интерлейкина-18 и антагониста рецептора интерлейкина-1, что позволит своевременно проводить коррекцию противовоспалительной терапии для сдерживания прогрессирования заболевания, в особенности в случае отсутствия повышения С-реактивного белка у пациентов с клинической и инструментальной прогрессией заболевания. Предложено рутинное исследование генов *MEFV*, *TNFRSF1A* у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых вне зависимости от эффективности противовоспалительной терапии.

доказано, что идиопатический рецидивирующий перикардит является редкой (орфанной) патологией и относится к интерлейкин-1 зависимым заболеваниям.

введено новое понятие: идиопатический рецидивирующий перикардит — редкое (орфанное) заболевание полигенной аутовоспалительной природы с системными проявлениями.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказан терапевтический потенциал колхицина при болезни Стилла взрослых не только для лечения перикардита, но и системных проявлений заболевания;

доказана эффективность и безопасность гофликцепта в рамках клинического исследования у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом, что подтвердило важную роль интерлейкина-1 в патогенезе заболевания.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых и специальных методов исследования и современного статистического анализа;

изложены доказательства того, что идиопатический рецидивирующий перикардит - редкое заболевание, в патогенезе которого существенную роль играет интерлейкин-1, а в патогенезе болезни Стилла — интерлейкин-18 и

интерлейкин-1. Доказано, что интерлейкин-18 может использоваться в комплексе мер дифференциальной диагностики между идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. Доказана высокая эффективность гофликицепта в лечении идиопатического рецидивирующего перикардита; показана высокая результативность терапии колхицином у пациентов с системной формой болезни Стилла взрослых. Доказана необходимость рутинного выполнения генетического исследования *MEFV, TNFRSF1A* так как пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в 20% являются носителями нуклеотидных замен в представленных генах, а в 8-16% нуждаются в реклассификации в моногенные аутовоспалительные заболевания.

установлен удельный вес идиопатического рецидивирующего перикардита в структуре всех заболеваний перикарда;

изучены клинические, лабораторные-инструментальные данные у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых во время обострения (высокой активности заболеваний), показаны сходства между патологиями, свидетельствующими о схожести патогенеза, а также выявлены маркеры, позволяющие отличить патологии друг от друга;

проведена модернизация генетического обследования у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых на основании полученных данных проспективного исследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработано и внедрено в перечень орфанных заболеваний Минздрава Российской Федерации от 23 июня 2021 новое заболевание – идиопатический рецидивирующий перикардит

определены перспективы оптимизации оценки субклинического воспаления у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых;

представлены данные, демонстрирующие высокую эффективность и результативность патогенетической терапии идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном по объему материале исследования (6000 пациентов в ретроспективной части работы, от 40 до 60 пациентов в разных проспективных частях работы), эхокардиографические исследования проведены на аппаратуре экспертного класса, лабораторные методы обследования выполнены на соответствующем оборудовании, стандартизованном под каждый этап работы;

теория построена на проверяемых данных, полученных в ходе компьютерного математического анализа и сборе клинических данных.

идея базировалась на анализе ранее опубликованных данных о распространенности идиопатического рецидивирующего перикардита в мире, вкладе нуклеотидных замен генов моногенных аутовоспалительных заболеваний у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, успешном завершении клинического исследования AIRTRIP, свидетельствовавшего не только об эффективности антицитокиновой терапии, но и значимости самого таргетируемого цитокина в патогенезе идиопатического рецидивирующего перикардита, а также серии единичных клинических случаев, демонстрирующих возможный эффект колхицина у пациентов с болезнью Стилла взрослых.

использованы высокотехнологичные методы получения информации, включающие эхокардиографию, широкий спектр лабораторной и лучевой диагностики для верификации нозологий, современное лабораторное оборудование для проведения исследования новых биомаркеров и генетического исследования.

Установлено, что идиопатический рецидивирующий перикардит является орфанным заболеванием, заболевание внесено в список редких патологий Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Впервые в мире

установлено, что интерлейкин-18 с диагностической специфичностью 100% чувствительностью 77.8% может отличить болезнь Стилла взрослых от Идиопатического рецидивирующего перикардита при пороговом значении выше 410 пг/мл; Впервые в мире установлено, что у пациентов с болезнью Стилла и идиопатическим рецидивирующим перикардитом нуклеотидные замены гена MEFV встречаются в 20% случаев.

Личный вклад соискателя состоял в активном участии во всех этапах работы: сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн работы, определены её этапы как в ходе ретроспективного исследования, так и в ходе проспективных исследований (включая инициативное клиническое исследование) сформирована база данных, самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных, интерпретированы полученные результаты и сопоставлены с данными международной литературы, подготовлены публикации по теме диссертационной работы, материалы апробированы на российских и зарубежных конгрессах.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Мячикова Валентина Юрьевна полностью ответила на все заданные ей в ходе заседания вопросы.

На заседании 29.05.2023 года диссертационный совет 21.1.028.02 (Д 208.054.04) принял решение присудить Мячиковой Валентине Юрьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология, 3.1.27 - Ревматология за решение научной задачи: оценка удельного веса идиопатического рецидивирующего перикардита в структуру перикардитов, описание клинико-лабораторных, биохимических и генетических особенностей болезни Стилла взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита и разработка патогенетической терапии патологий.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 24 человек, из них 14 докторов наук по специальности 3.1.20 — Кардиология и 3 доктора наук по специальности 3.1.27 — Ревматология,

участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 23, против - 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Е.В. Шляхто

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук,
профессор



А.О. Недошивин

29.05.2023