

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому  
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

20 25 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Логина Варвара Евгеньевна, 1997 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский

государственный университет имени М.В. Ломоносова» в 2021 году по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №2123/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2025 году.

С 2024 года работает в должности врача-нефролога в Акционерном обществе «Группа компаний «Медси» по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Моисеев Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Научно-квалификационная работа Логиной Варвары Евгеньевны на тему «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни. Работа посвящена оценке факторов риска сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда (ИМ)) и снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериитом Такаясу (АТ), а также сравнению эффективности и безопасности разных типов генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) в лечении заболевания. Исследование позволяет оптимизировать диагностическую тактику молодых пациентов с впервые выявленными сердечно-сосудистыми событиями, проведенное сравнение двух классов ГИБП (ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов интерлейкина-6 (иИЛ-6)) помогает определить наиболее эффективную тактику лечения пациентов с рефрактерными формами АТ.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Васкулиты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежит воспалительное поражение сосудистой стенки. АТ – системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет. Хронический воспалительный процесс при АТ приводит к утолщению стенки, стенозу, аневризме сосудов, в отсутствие своевременного лечения — к окклюзии артерий. Клинические проявления заболевания разнообразны и зависят от типа и степени пораженных сосудов. Основная причина летального исхода и утраты трудоспособности пациентов с АТ — сердечно-сосудистые события. Лабораторные признаки заболевания неспецифичны, в то же время инструментальные методы обследования - магнитно-резонансная ангиография (МРА), позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФД), компьютерная томографическая ангиография (КТА) или ультразвуковая доплерография (УЗДГ) позволяют провести дифференциальную диагностику и определить степень поражения отдельных сосудов.

Терапия первой линии обычно включает в себя глюкокортикостероиды (ГКС), но примерно у половины всех пациентов с АТ наблюдается рефрактерный вариант заболевания, в связи с чем для достижения ремиссии может потребоваться добавление базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В нескольких исследованиях сообщалось об эффективности ГИБП, таких как иФНО- $\alpha$  (цертолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб) и иИЛ-6 (тоцилизумаб) при АТ, резистентном к другим иммуносупрессивным методам лечения.

При этом за последнее десятилетие в России не было предпринято систематических попыток долгосрочного наблюдения за когортами пациентов с АТ для оценки долгосрочного прогноза заболевания и факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, хронической болезни почек (ХБП), неблагоприятных исходов заболевания в целом. До настоящего времени не проводилась комплексная оценка качества жизни, динамики накопления необратимых повреждений органов-мишеней в этой популяции, эффективности и безопасности разных типов ГИБП. В связи с этим представляется оправданным проведение наблюдательного исследования на российской популяции пациентов.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Логина Варвара Евгеньевна принимала участие в разработке концепции исследования, определении задач и их реализации, в частности, в формировании базы данных; в оценке клинических, лабораторных данных, результатов инструментального обследования (МРА, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФД, КТА, УЗДГ) с их последующей статистической обработкой; в обсуждении результатов; формулировке выводов и основных положений, выносимых на защиту. Вклад автора охватывает все этапы исследования и является определяющим, включает в себя анализ данных, активное участие в обсуждении результатов, формулировку выводов, подготовку публикаций и внедрение результатов в учебную и лечебную деятельность.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством материала ( $n=153$ ) с обоснованным научно-методическим подходом, что обеспечило репрезентативность и достоверность данных, корректность анализа методик исследования (МРА, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФД, КТА, УЗДГ); а также применением современных методов статистической обработки и анализа. Статистический анализ был проведен в виде расчёта t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального) для независимых групп и критерия Вилкоксона для зависимых групп. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношений шансов для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода и сердечно-сосудистых событий, проводился с помощью логистической регрессионной модели. Для оценки связи между факторами риска и величиной скорости клубочковой фильтрации, а также факторами, ассоциированными с компонентами SF-36, использовали модель многомерной линейной регрессии с обратным пошаговым отбором. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Майера. Достоверными считались различия при значении  $p < 0,05$ . Полученные результаты представлены в виде текстовых и графических материалов.

При проверке первичной документации установлено, что диссертация оформлена в соответствии с фактическими данными и содержит результаты, соответствующие полученному у соискателя первичному материалу.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

На большой группе пациентов с АТ в российской популяции проведен анализ клинико-лабораторной картины и инструментальных исследований, частоты возникновения инсультов и ИМ. Показано, что риск возникновения инсультов и ИМ выше у мужчин, в то время как традиционные факторы риска и прием ГИБП не ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых событий.

Определена частота развития ХБП у пациентов с АТ, значимая ассоциация с величиной скорости клубочковой фильтрации к концу наблюдения подтверждена только для возраста. При оценке качества жизни с помощью опросников SF-36 и EQ-5D-5L основные параметры не оказались снижены у пациентов с АТ, однако при более подробном анализе уровней EQ-5D-5L выявлено изменение частот в каждом домене, что может указывать на необходимость применения дополнительных методов исследования, специализированных опросников для пациентов данной группы. Продемонстрирована высокая эффективность ГИБП у пациентов с рефрактерным АТ. При этом частота достижения ремиссии оказалась значимо выше в группе пациентов, принимавших иИЛ-6, по сравнению с группой пациентов, получавших иФНО- $\alpha$ . иФНО- $\alpha$  и иИЛ-6 оказали значимое стероид-сберегающее действие и обладали сопоставимым профилем безопасности.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведен анализ основных клинических паттернов в дебюте АТ, что имеет значение для ранней диагностики заболевания и своевременного начала терапии. Выполнена оценка частоты развития сердечно-сосудистых событий и ХБП в когорте пациентов с АТ. Установлено отсутствие влияния традиционных факторов риска на развитие у пациентов с АТ инсультов и ИМ и ассоциации поражения почечных артерий со снижением функции почек. При оценке качества жизни не было выявлено значимого снижения показателей по данным опросников SF-36 и EQ-5D-5L. Проведен анализ эффективности и безопасности применения ГИБП у пациентов с рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии АТ, результаты которого продемонстрировали более высокую эффективность иИЛ-6 по сравнению с иФНО- $\alpha$  при сохранении сопоставимого профиля безопасности.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Данные исследования дополняют имеющуюся информацию о клинической картине пациентов с АТ в российской популяции, в том числе среди пациентов с ранним дебютом заболевания до 18 лет.

Результаты исследования позволяют уточнить частоту развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) и ХБП у пациентов с АТ и основные факторы риска, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных почечных исходов.

В результатах исследования представлена информация о качестве жизни пациентов с АТ по данным опросников SF-36 и EQ-5D-5L в сравнении с данными популяционных исследований.

Полученные в исследовании данные расширяют представления об эффективности и безопасности ГИБП (иФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) у пациентов с рефрактерным течением АТ.

Основные положения и результаты диссертации отражены в 3 научных работах, опубликованных в рецензируемых изданиях.

• **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Логиной Варвары Евгеньевны на тему «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» внедрены в учебный процесс кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «госпитальная терапия», «внутренние болезни», читаемых студентам по специальности 31.05.02 Педиатрия, 31.05.01 Лечебное дело, 32.05.01 Медико-профилактическое дело. Акт №581-У от 12.02.2025 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Логиной Варвары Евгеньевны на тему «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» внедрены в лечебный процесс ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Университетской клинической

больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт №576 от 12.02.2025 г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» (исполнитель – Логина Варвара Евгеньевна). Выписка из протокола № 19-23 очередного заседания Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 26.10.2023 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на тему «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пункту 2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 4 :«Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия» и пункту 5 :«Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки

России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Буланов Н.М. Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу / Н.М. Буланов, **В.Е. Логина**, А.А. Ефимова, Н.П. Власова, К.В. Макарова, А.В. Скворцов, А.Ю. Суворов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2023. – Т. 32, № 3. – С. 19-23. – doi: 10.32756/0869-5490-2023-3-19-23
- 2) Логина В.Е. АА-амилоидоз – редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу / В.Е. Логина, Н.М. Буланов, Е.И. Кузнецова, В.В. Рамеев, А.А. Ефимова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2023. – Т. 32, № 1. – С. 73-78. – doi: 10.32756/0869-5490-2023-1-73-78

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базе данных Scopus:

- 1) Логина В.Е. Эффективность и безопасность применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с рефрактерным течением артериита Такаясу / **В.Е. Логина**, Н.М. Буланов, А.А. Ефимова, Н.П. Власова, К.В. Макарова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев // **Научно-практическая ревматология.** – 2024. – Т. 62, № 6. – С. 606-613. – doi: 10.47360/1995-4484-2024-606-613 [Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

- 1) Bulanov N. Effectiveness and safety of TNF inhibitors and IL-6 antagonists for refractory Takayasu arteritis / N. Bulanov, **V. Logina**, E. Fedorinova, A. Skvortsov,

M. Litvinova, P. Novikov, S. Moiseev // **21st International Vasculitis Workshop.** – 2024. – P-053. – 290 Poster.

2) Bulanov N. Prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in patients with Takayasu arteritis / N. Bulanov, V. Logina, A. Efimova, N. Vlasova, K. Makarova, E. Filatova, A. Skvortsov, P. Novikov, S. Moiseev// **Kidney International Reports.** – 2023. – Т. 8. – С.266.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях**

1) Prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in patients with Takayasu arteritis / World Congress of Nephrology 2023 (31.03.2023 г., Bangkok, Thailand);

2) Effectiveness and safety of TNF inhibitors and IL-6 antagonists for refractory Takayasu arteritis / 21st International Vasculitis Workshop 2024 (09.04.2024 г., Barcelona, Spain);

3) Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу / Конкурс молодых нефрологов в рамках XXII Северо-Западной нефрологической школы РДО (27.05.2023 г., Санкт-Петербург, Россия).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Логиной Варвары Евгеньевны «Варианты течения и отдаленные исходы артериита Такаясу у пациентов, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию» рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.18. Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 34 чел.

Результаты голосования: «за» – 34 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №10 от 26 марта 2025 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры внутренних,  
профессиональных болезней и ревматологии  
Института клинической медицины  
имени Н.В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



Абдурахманов Д.Т.