

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Рудь Руслан Сергеевич, 1995 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина. Отчислен из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1779/Ао от 11 октября 2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

С 2022 года работает в должности ассистента кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №1 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 «Эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация на тему «Эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» по специальности 3.1.20. Кардиология является законченным комплексным исследованием, в рамках которого автор широко осветил различные аспекты изучаемой проблемы. Исследование было направлено на изучение проблемы отсутствия альтернативных схем иммуносупрессивной

терапии у пациентов с парвовирус положительным и отрицательным лимфоцитарным миокардитом. Автор проделал обширную работу по анализу научных литературных источников, выполнению основных этапов исследования, подготовке публикаций. Практические рекомендации, предложенные автором, имеют важное значение для клинической практики. Диссертационная работа Рудь Руслана Сергеевича в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Эффективность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при вирус-негативном лимфоцитарном миокардите была подтверждена в известном исследовании Tailored Immunosuppression in virus-negative Inflammatory Cardiomyopathy 2009 г. и в последующих более крупных европейских одноцентровых когортных исследованиях. Важно подчеркнуть, что в этих же исследованиях показано неблагоприятное течение миокардита при отсутствии ИСТ (в контрольных группах отмечались стойкая систолическая дисфункция левого желудочка и увеличение летальности). Исследование TIMIC также считается эталонным в плане выбора схемы ИСТ: стандартным протоколом остается назначение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) - 1 мг/кг в пересчете на преднизолон в течение месяца с последующим ступенчатым снижением, в сочетании с азатиоприном 1-2 мг/кг, в течение 6 мес. Однако применение высоких доз ГКС даже в течение ограниченного времени связано с развитием серьезных побочных эффектов. В отличие от многих других иммуноопосредованных заболеваний, при миокардите полностью отсутствуют общепринятые альтернативные схемы лечения; практически отсутствуют специально спланированные исследования с применением других цитостатиков, а также таргетных биологических препаратов. Одним из очень немногих препаратов, которые успешно применялись для лечения миокардита у отдельных пациентов, является микофенолата мофетил (ММ). Это пролекарство, которое быстро метаболизируется до микофеноловой кислоты, селективного, неконкурентного, обратимого ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермента de novo пути синтеза гуаниновых

нуклеотидов, важного для пролиферации В- и Т-лимфоцитов. Дополнительными эффектами препарата являются апоптоз клонов Т-лимфоцитов, активированных антигенами, снижение продукции антител и экспрессии молекул адгезии. Основными сферами применения ММ остаются трансплантология и ревматология. В единственном клиническом исследовании с участием 20 пациентов с вирус негативным лимфоцитарным миокардитом изучали действие ММ в дозе 1 г/сут с постепенным увеличением дозы через 4 нед до 2-3 г/сут: через 6 месяцев терапии отмечены достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (все сокращения должны быть введены), уменьшение его объема, снижение уровней тропонина Т и NT-proBNP и улучшение функционального состояния пациентов. Опубликовано также описание успешного назначения ММ для лечения гигантоклеточного миокардита, резистентного к стандартной ИСТ. Эти данные внушают оптимизм и дают основания для более детального изучения возможностей применения ММ при миокардите. Однако монотерапию ММ нельзя считать оптимальной; исследования ММ в сочетании с ГКС не проводились, исследований, сравнимых со стандартной схемой лечения, нет; рекомендации по применению ММ при лимфоцитарном миокардите не разработаны.

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

Автор принимал личное участие на всех этапах исследования: им проведен анализ литературных данных по вирус-позитивным и негативным лимфоцитарным миокардитам, а именно этиологии, патогенеза, диагностики и лечения; разработан дизайн основного и дополнительного исследований, вошедших в диссертационную работу, включая критерии включения и исключения из исследования, необходимый спектр лабораторных и инструментальных исследований, метод подбора пациентов, распределения по группам с учетом возможного перемещения; сформулированы цели и задачи, в их теоретическом обосновании и практической реализации; осуществлены набор участников исследования, ведение пациентов, формирование базы данных,

обсуждены результаты, полученные в исследовании, в научных публикациях. Автором проведена статистическая обработка и анализ полученных данных.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Все полученные автором данные достоверны, базируются на достаточном клиническом материале: диссертант включил в свое исследование 50 пациентов с лимфоцитарным миокардитом. Проведена проверка первичной документации, включающей список обследованных пациентов, копии медицинских карт, информированные согласия пациентов, протоколы лабораторных и инструментальных обследований, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ на антикардиальные антитела, кардиотропные вирусы, эхокардиография, Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эндомиокардиальная биопсия и компьютерные базы данных. Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается проведенным статистическим анализом.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Было предложено применение микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами у пациентов с лимфоцитарным миокардитом, резистентными к стандартной иммуносупрессивной терапии, или ее непереносимостью, а также у пациентов с парвовирус-положительным лимфоцитарным миокардитом. Была проведена оценка профиля безопасности применения микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами у пациентов с парвовирус-положительным и отрицательным лимфоцитарным миокардитом. Использована комбинация микофенолата мофетила в сочетании с глюкокортикостероидами в качестве первой линии терапии у пациентов с парвовирус-положительным лимфоцитарным миокардитом и недостаточным эффектом или плохой переносимостью азатиоприна. Микофенолата мофетил в комбинации с кортикостероидами сопоставим по эффективности и безопасности с комбинацией азатиоприна и кортикостероидами в лечении вируснегативного, а также парвовирус-положительного лимфоцитарного миокардита.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

На основании проведенного исследования разработаны рекомендации по применению альтернативной схемы лечения (микофенолата мофетила с глюкокортикостероидами) у пациентов с лимфоцитарным миокардитом. Установлены эффективность и безопасность применения микофенолата мофетила у пациентов с лимфоцитарным миокардитом, сопоставимые с эффективностью и безопасностью терапии азатиоприном в сочетании с глюкокортикостероидами. Показана целесообразность применения микофенолата мофетила у пациентов с лимфоцитарным миокардитом при непереносимости или недостаточной эффективности азатиоприна.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты, полученные по результатам исследования, имеют большое значение в клинической практике: они могут быть использованы и быть полезными при работе с пациентами с лимфоцитарным миокардитом с целью оптимизации как краткосрочных, так и отдаленных результатов лечения, в особенности при недостаточной эффективности или непереносимости стандартных схем иммуносупрессивной терапии. В результате проведенных исследований было показано, что микофенолата мофетил в комбинации с кортикостероидами сопоставим по эффективности и безопасности с комбинацией азатиоприна и кортикостероидами в лечении вирус-негативного, а также парвовирус-позитивного лимфоцитарного миокардита.

Полученные данные являются основой для дальнейшего изучения эффективности и безопасности микофенолата мофетила в комбинации с глюкокортикостероидами у пациентов с лимфоцитарным миокардитом

Полученные в исследовании данные позволили дополнить имеющуюся информацию о возможных альтернативных схем иммуносупрессивной терапии у пациентов с лимфоцитарным миокардитом.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Рудь Руслана Сергеевича на тему «Эффективность и безопасность

микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Факультетская терапия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело. Акт № 520-У от 21.10.2024 года.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Рудь Руслана Сергеевича на тему «Эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» внедрены в лечебный процесс отделения кардиологии №2 клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 516-Л от 21.10.2024 года.

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

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» (исполнитель – Рудь Руслан Сергеевич). Выписка из протокола № 24-24 очередного заседания Локального этического Комитета от 3 ноября 2024 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности: 4, 14 пунктам паспорта специальности.

- Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science, PubMed; 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Scopus, Web of Science, PubMed:

1) Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита / Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. - №. 11. – С. 31-42. [ВАК, RSCI, Scopus]

2) Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В. // **Кардиология.** – 2021. – Т. 61. – №. 6. – С. 11-27. [ВАК, RSCI, Scopus, WoS, PubMed]

3) Comparative Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Lymphocytic Myocarditis / Blagova O.V., Rud R.S., Kogan E.A., Zaitsev A.Yu., Nedostup A.V. // **Journal of Clinical Medicine.** – 2023. – Т. 12. – №. 15. – С. 4913. [Scopus]

4) Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies / Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Kogan E.A., Kukleva A.D., Ainetdinova Dh., Novosadov Vm., Rud R.S., Savina P.O., Zaitsev A., Fomin V. // **Clinical Cardiology.** – 2022. – Т. 45. – №. 9. – С. 952-959. [Scopus, PubMed]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) Blagova O. Comparative Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Lymphocytic Myocarditis / Blagova O Rud R// **European Heart Journal**. – 2021. – Т. 42. – №. Supplement_1. – С. ehab724. 1748.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научной конференции:

1) Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита / Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (2022г., Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени 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 Рудь Руслана Сергеевича «Эффективность и безопасность микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное исследование)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заключение принято на заседании кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №20 от 12 ноября 2024 г.

Председательствующий на заседании
Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой
факультетской терапии № 1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

A handwritten signature in black ink, consisting of a horizontal line that curves downwards and loops back to the right, ending in a vertical stroke.

В.В. Фомин