

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н., профессор _____ А.М. Ли́ла

« 9 » _____ 2018

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по первичной экспертизе диссертации
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно – исследовательский институт ревматологии
имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Ранний аксиальный спондилоартрит: особенности течения и влияние противовоспалительной терапии на рентгенологическое прогрессирование» выполнена в лаборатории спондилоартритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

В 2013 г. окончила обучение в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо – Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» по специальности «лечебное дело».

В 2018 г. окончила академическую очную аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 07.12.2016 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

Научный руководитель: Эрдес Шандор, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией спондилоартритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

По итогам обсуждения принято следующее решение:

Диссертационная работа Румянцевой Дарьи Гаврильевны «Ранний аксиальный спондилоартрит: особенности течения и влияние противовоспалительной терапии на рентгенологическое прогрессирование»

выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», тема №368 «Эволюция спондилоартритов» (государственный регистрационный номер АААА – А - 16 – 11612260101 – 7). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №02 от 21 января 2016 г.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена выявлению клинических особенностей течения раннего аксиального спондилоартрита и изучению скорости рентгенологического прогрессирования сакроилиита на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

В открытое, длительное, проспективное исследование всего включено 164 пациента. Все больные соответствовали классификационным критериям аксиального спондилоартрита ASAS, 2009 г. с длительностью воспалительной боли в спине не более 5 лет. Диагноз анкилозирующего спондилита устанавливался согласно Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. Пациентам, удовлетворявшим критериям аксиального спондилоартрита, но без достоверного рентгенологического сакроилиита (двусторонний сакроилиит ≥ 2 ст. по Kellgren или односторонний сакроилиит 3-4 ст. по Kellgren), устанавливался диагноз нерентгенологического аксиального спондилоартрита.

Для изучения эволюции раннего аксиального спондилоартрита проводилось динамическое наблюдение за пациентами, включенными в когорту CoРСAr (Когорта Раннего СпондилоАртритита). В анализ динамики клинической картины раннего аксиального спондилоартрита включили пациентов, которые наблюдались не менее 2 лет (n=68).

Все пациенты были разделены на 3 группы с помощью простой рандомизации согласно четным и нечетным порядковым номерам. В первой группе (группа постоянного приема НПВП) осуществлялся регулярный контроль врача-ревматолога за состоянием здоровья пациентов с рекомендациями приема НПВП регулярно в терапевтических дозах. Во второй группе (группа приема НПВП «по требованию») наблюдались больные с посещением врача-ревматолога 1 раз в год и с рекомендациями приема НПВП в зависимости от наличия воспалительной боли в спине. Больные, участвовавшие в тестировании мобильного приложения «ASpine», составили дополнительную третью группу, у которых предполагался активный самоконтроль за активностью болезни и рекомендовался постоянный прием НПВП в терапевтических дозах.

В исследовании проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациентов, оценивалась безопасность проводимой терапии и статистическая обработка данных. Также было разработано и проводилось тестирование программного обеспечения

мобильного приложения для мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом.

Пациенты с ранним аксиальным спондилоартритом имели средний возраст 28 лет при длительности заболевания в среднем около 2 лет. Соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым, и 87% больных являлись носителями гена HLA-B27. Пациенты с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом с длительностью болезни не более 5 лет сопоставимы между собой по основным клиническим проявлениям. По данным МРТ крестцово-подвздошных суставов активный сакроилиит (61,6% и 44,2%, $p < 0,05$, соответственно) и комбинированные очаги воспаления (42,5% и 22,8%, $p < 0,05$, соответственно) чаще встречались среди пациентов с анкилозирующим спондилитом, чем при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите. За 2 года динамического наблюдения у 39% пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом когорты раннего спондилоартрита развился анкилозирующий спондилит, при этом скорость прогрессирования сакроилиита, рассчитанная с помощью суммарной стадии рентгенологического сакроилиита, была выше в первый год заболевания.

В группе постоянного приема НПВП после 2 лет наблюдения медиана суммарной стадии рентгенологического сакроилиита не изменилась и осталась равна 4,0 баллам ($p > 0,05$), в группе приема НПВП «по требованию» данный показатель достоверно увеличился с 3,0 до 4,0 баллов ($p < 0,05$).

Мобильное приложение «ASpine» позволило пациентам с ранним аксиальным спондилоартритом эффективно мониторировать активность собственного заболевания (за год наблюдения среднее значение BASDAI – $2,1 \pm 1,7$), а ревматологам – дистанционно следить за состоянием пациента при низкой трудозатратности в работе с программой (1 минута – просмотр сводной таблицы по всем пациентам при отсутствии уведомлений, анализ и решение 1 случая уведомления пациентом о возникновении какого-либо симптома или неблагоприятной реакции – в среднем 5–8 минут).

Вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен анализ научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы для их достижения. В рамках данной работы диссертантом выполнено следующее: принимала участие в разработке индивидуальных карт, которые заполнялись на каждого больного; осуществлялся набор пациентов, их комплексное обследование, анализ рентгенологических, МРТ исследований; создана и заполнена электронная база для хранения информации и проводилось лечение больных согласно дизайну исследования. Совместно с научным руководителем разработана методика счета суммарной стадии рентгенологического сакроилиита и формула определения скорости

прогрессирования структурных поражений в крестцово-подвздошных суставах. Автор участвовала в разработке, тестировании и внедрении мобильного приложения «ASpine» в практику. Выполнен статический анализ полученных данных, проанализированы и сопоставлены с данными других авторов полученные результаты работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Научная новизна исследования

На основании длительного, проспективного наблюдения представлена характеристика клинических проявлений раннего аксиального спондилоартрита. Показано, что пациенты с длительностью анкилозирующего спондилита до 5 лет и нерентгенологического аксиального спондилоартрита сопоставимы между собой по основным клиническим проявлениям.

Впервые представлена методика определения скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита, в основе которой производится счет суммарной стадии рентгенологического сакроилиита больных ранним аксиальным спондилоартритом. Показано, что рентгенологическое прогрессирование у пациентов ранним аксиальным спондилоартритом протекает быстрее в первый год заболевания и замедляется по мере увеличения длительности болезни. Скорость прогрессирования рентгенологического сакроилиита у больных с активными очагами воспаления в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ выше, чем у больных с хроническими очагами.

Впервые установлено, что постоянный прием НПВП в терапевтических дозах в течение 2 лет тормозит рентгенологическое прогрессирование сакроилиита.

Разработано и протестировано первое и на сегодняшний день единственное мобильное приложение для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом.

Практическая значимость исследования

1. Внедрение методики расчета скорости прогрессирования рентгенологического сакроилиита в клиническую практику позволит выделить больных ранним аксиальным спондилоартритом с риском быстрого прогрессирования рентгенологического сакроилиита.
2. Прием НПВП в постоянном режиме у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом позволит снизить скорость прогрессирования рентгенологического сакроилиита.
3. Использование мобильного приложения «ASpine» пациентами с ранним аксиальным спондилоартритом и врачами-ревматологами способствует эффективному контролю за низкой активностью болезни.

Внедрение в практику

Основные результаты данного исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для ранней диагностики, лечения и мониторинга пациентов с аксиальным спондилоартритом. Мобильное приложение «ASpine» используется врачами и пациентами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования докладывались автором на научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов - науке» в рамках XIII Всероссийской школы ревматологов имени академика В. А. Насоновой (Москва, 2016 г.), Всероссийской конференции, посвященной 75-летию со дня рождения И.Г. Салихова «Спондилоартриты в XXI веке» (Казань, 2016 г.), заседании Экспертного совета по спондилоартритам, (г. Москва, 2016 г.), конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт – Петербург, 2016 г., 2017 г.) (постерная сессия), IV Международном конгрессе дебатов в ревматологии и аутоиммунных заболеваниях (CORA) (Poster - walk) (Болонья, 2017 г.), XIV Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой «Клинические рекомендации по диагностике и лечению РЗ» (Москва, 2017 г.), 13-ом Международном форуме "MedSoft-2017" (Москва, 2017 г.), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (постерная сессия) (Мадрид, 2017 г., Амстердам, 2018 г.), Национальной конференции по ревматологии в Болгарии (Ахелой, 2017 г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» (Москва, 2017 г.), конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института ревматологии, (Москва, 2018 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018 г.), XI Международном конгрессе по спондилоартритам (постерная сессия) (Гент, 2018 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Основные положения и выводы диссертационного исследования основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность результатов диссертации обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

Основные результаты работы опубликованы в 18 печатных работах: 5 оригинальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационного исследования, 1 оригинальная статья в зарубежном журнале и 12 тезисов в материалах российских и международных конференций и съездов.

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. М. Агафонова, А. В. Смирнов, Ш. Ф. Эрдес // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89. – №. 5. – С. 33–37.

2. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №. 3. – С. 346–350.

3. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита / Ш. Ф. Эрдес, Д. Г. Румянцева, А. В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – №. 4. – С. 461–465.

4. Проект мобильного приложения "ASpine" для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – №. 6. – С. 621–627.

5. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСАр / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Д. Г. Румянцева // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. 1S. – С. 55–59.

Другие публикации

1. Аксиальный спондилоартрит: сравнение клиники анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита по данным когорты КоРСАр / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. S1.

2. Взаимосвязь между активностью раннего аксиального спондилоартрита и частотой приема нестероидных противовоспалительных препаратов / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Ш. Ф. Эрдес // Сборник тезисов конгресса с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. – 2016. – С. 205–206.

3. Влияние частоты приема НПВП на активность раннего аксиального спондилоартрита по результатам двухгодичного наблюдения за когортой КоРСар / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. М. Агафонова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55 – № 2. – Прил. 1. – С. 8.

4. Клинические проявления и эволюция нерентгенологического аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения за когортой КоРСар / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Д. Г. Румянцева // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – №. 5. – С. 389–392.

5. Сравнение эволюции аксиального спондилоартрита у мужчин и женщин на примере когорты КоРСар / Д. Г. Румянцева, Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. М. Агафонова // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В. И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2017. – С. 210–211.

6. Эволюция аксиального спондилоартрита по результатам 12-месячного наблюдения за когортой КоРСар / Д. Г. Румянцева, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева, А. Б. Демина, Е. Е. Губарь, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – №. 51. – С. 126–127.

7. Axial spondyloarthritis – the opportunity of disease activity remote control with mobile application / Sh. Erdes, D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A.V. Sitalo // Ревматология. – 2017. – Vol. XXV. – № 1. – P. 27.

8. Comparative Characteristics of Radiographic and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (NR-AXSPA) Based on Data from 12 Month Follow Up of Corsar Cohort / T. Dubinina, D. Rummyantseva, O. Rummyantseva, A. Demina, E. Gubar, S. Erdes // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 75. – P. 1136.

9. Comparison of continuous use of NSAIDs and on-demand mode in patients with early axial spondyloarthritis / S. Erdes, D. G. Rumiantceva, T. V. Dubinina, A.B. Demina // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – P. 724.

10. Effect of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs on disease activity in patients with early axial spondyloarthritis base on data from 2 years follow up of corsar cohort / D. Rumiantceva, T. Dubinina, O. Rummyantseva, A. Demina, E. Agafonova, S. Erdes, S. Krasnenko. // Annals of the Rheumatic Diseases –2017. – Vol. 76. – Suppl. 2. – P. 1294.

11. Inflammatory lesions and structural changes of sacroiliac joints on MRI in early axial spondyloarthritis: 2-year follow-up study / D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A. B. Demina, S. Erdes // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – P. 705.

12. NSAIDs reduces radiographic progression in sacroiliac joints in early axial spondyloarthritis / D. Rumiantceva, T. Dubinina, O. Rummyantseva, A. Demina, S. Erdes // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – P. A1003.

13. Preliminary results of development and 12 months follow up test of the mobile application for patients with axial spondyloarthritis / D. G. Rumiantceva, T.V. Dubinina, A. V. Sitalo, S. Erdes // Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – P. 754.

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно – практической значимости полученных результатов *диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Румянцевой Дарьи Гаврильевны «Ранний аксиальный спондилоартрит: особенности течения и влияние противовоспалительной терапии на рентгенологическое прогрессирование» является законченной научно – квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Румянцевой Дарьи Гаврильевны «Ранний аксиальный спондилоартрит: особенности течения и влияние противовоспалительной терапии на рентгенологическое прогрессирование» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». На заседании присутствовало 70 человек, в том числе 30 членов Ученого совета. Результаты голосования: «за» - 30, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №20 от 11 сентября 2018 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук

В.Н. Амирджанова