

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н., профессор _____ А.М. Лиля

« 1 » ноября _____ 2018

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Прогнозирование течения ревматоидного артрита по результатам ультразвукового исследования суставов кистей и стоп» выполнена в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

В период подготовки диссертации соискатель Алексеева Ольга Геннадьевна работала в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в должности младшего научного сотрудника, врача ультразвуковой диагностики.

В 2012 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» 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. Диплом об окончании аспирантуры 1077050003116, регистрационный номер 02/18 от 28 сентября 2018 г.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 12.04.2017 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

Научный руководитель: Волков Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики 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 Алексеевой Ольги Геннадьевны «Прогнозирование течения ревматоидного артрита по результатам ультразвукового исследования суставов кистей и стоп» 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 №363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)» (государственный регистрационный номер 01201454666).

Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №25 от 3 декабря 2015 г.).

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

Для изучения прогнозирования течения ревматоидного артрита проводилось динамическое наблюдение за пациентами, включенными в программу РЕМАРКА.

В проспективное исследование по теме диссертации включено 85 пациентов из программы РЕМАРКА в возрасте от 20 до 73 лет, которым в полном объеме было выполнено УЗ суставов, рентгенограммы кистей и стоп, а также клиническое и лабораторное обследование на момент начала исследования, в первый год наблюдения и на момент окончания исследования. Все пациенты с РА соответствовали критериям ACR 1987 г. и классификационным критериям РА (ACR/EULAR 2010). Все пациенты были в возрасте старше 18 лет, с высокой или умеренной активностью заболевания на момент включения ($SDAI \geq 11$, припухших и болезненных суставов $\geq 3 +$ СОЭ (Вестергрен) ≥ 28 мм/ч либо СРБ ≥ 10 мг/л). Согласно протоколу исследования, визиты пациентов осуществлялись перед включением в исследование, через 3, 6, 9 и 12 месяцев от начала терапии, а также на момент окончания исследования (длительность наблюдения составила 49 [45; 53] месяцев).

В диссертационной работе проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациентов и статистическая обработка данных.

Для оценки взаимосвязи ультразвуковых признаков воспаления и биомаркеров в исследование включено 38 пациентов, которым проводилась одновременная оценка цитокинового профиля в течение первых 6 месяцев наблюдения и ультразвуковое исследование в течение года наблюдения. По данным исследования выявлено, что УЗ признаки воспаления суставов связаны с патогенетически значимыми иммунологическими маркерами РА: повышение исходного уровня ИЛ-6 $> 46,02$ пг/мл и ФНО- α $> 64,71$ пг/мл, ассоциируется с сохраняющимися (персистирующими) УЗ признаками

воспаления на фоне терапии, в том числе при достижении клинической ремиссии.

Для оценки взаимосвязи УЗ и эрозивных изменений в течение года наблюдения отобраны 76 пациентов. Было обнаружено, что выявление синовита при ЭД связано с эрозивными изменениями к году от начала терапии и, в совокупности с оценкой ЧБС через 3 месяца и определением СОЭ через 12 месяцев увеличивает вероятность рентгенологического прогрессирования в 1,83 раз (95% ДИ 1,18-2,85, $p=0,006$). При сопоставлении УЗ и рентгенологического методов определения эрозий было выявлено, что УЗ определение эрозий не равносильно их обнаружению при рентгенографии.

По данным результатов обследования общей когорты больных РА (85 человек) выявлено, что признаки воспаления суставов, определяемые клинически и при УЗ кистей и стоп неэквивалентны. Ассоциация между этими признаками либо отсутствует, либо малозначима. Отсутствие синовита по СШ через 9 месяцев от начала терапии являлось УЗ предиктором клинической ремиссии к окончанию первого года наблюдения (ОР 1,28 95%ДИ 1,01-1,62, $p = 0,04$). При четырехлетнем наблюдении эта связь отсутствовала.

Было определено, что применение упрощенного метода оценки количества суставов с эрозиями позволяет в динамике через 6 месяцев определить четырехлетний риск рентгенологического прогрессирования (ОР 3,15 95%ДИ 1,08-9,20, $p = 0,035$) при раннем РА.

Синовит по ЭД, выявляемый исходно, в 3,68 раз (95% ДИ 1,03-13,15, $p = 0,045$) увеличивает риск рентгенологического прогрессирования, вне зависимости от длительности заболевания и клинической активности. Показатели, выявляемые УЗ по СШ, не имеют прогностического значения при четырехлетней оценке. Синовит по ЭД через 6 месяцев от начала терапии в 4,32 раз (95% ДИ 1,44-12,93, $p = 0,009$) увеличивает риск рентгенологического прогрессирования у пациентов с ранним РА в четырехлетнем наблюдении, вне зависимости от клинической активности. Отсутствие синовита по ЭД ($\chi^2 = 0,91$, $p = 0,46$), достижение клинической ремиссии по комбинированным индексам ($\chi^2 = 2,11$, $p = 0,15$) к окончанию первого года наблюдения не влияют на рентгенологическое прогрессирование РА в четырехлетнем наблюдении.

Степень разработанности темы исследования

Ряд авторов предлагает использовать комбинированную оценку течения РА, включающую УЗ и клинические параметры, что к настоящему времени не получило широкого распространения в связи с противоречивостью результатов исследований.

Данная работа посвящена определению значения УЗ суставов кистей и стоп в прогнозировании течения ревматоидного артрита на основе проспективного исследования в условиях реальной клинической практики.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач использована система руководящих принципов, способов и приемов организации и построения теоретической и практической деятельности диссертационного исследования. В качестве основных методов теоретического познания использовались статистические и сравнительные методы. Основным эмпирическим методом было наблюдение.

В диссертационной работе проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 85 пациентов с РА. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных УЗ суставов кистей и стоп при РА.

Вклад автора в проведенное исследование

В соответствии с поставленной целью работы автор изучила, проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме, и подробно представила и опубликовала в виде литературного обзора. В дальнейшем были определены и сформулированы задачи, конкретизированы материалы и методы исследования, программа визитов обследования больных, разработана тематическая карта обследования больных. Для выполнения работы автор освоила методику УЗ суставов и применила ее для обследования больных, включенных в исследование. Диссертант самостоятельно осуществлял сбор и оценку клиничко-анамнестического и суставного статуса больных с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Непосредственно автором обследовано 85 больных РА. Все результаты и полученные сведения внесены в общую электронную базу, обобщены и проанализированы непосредственно автором. При проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики. Произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ Statistica 6.0 и SPSS Statistica. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Научная новизна исследования

Впервые в проспективном четырехлетнем наблюдении, изучено значение УЗ в прогнозировании течения РА. Впервые в РФ разработана комбинированная модель оценки прогрессирования эрозивных изменений при раннем РА, включающая клиничко-лабораторные и УЗ показатели. Впервые установлено, что предиктором рентенологического прогрессирования при раннем РА является увеличение числа суставов с эрозиями при динамическом УЗ исследовании кистей и стоп. Впервые показано, что маркером рентенологического прогрессирования РА через 4 года, является синовит, выявляемый по ЭД в течение первого года терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Подтверждена целесообразность использования УЗ для оценки долгосрочного прогноза при РА и возможность применения сокращенных УЗ индексов, включающих 7 суставных зон, с определением воспаления по СШ и ЭД и количества суставов с эрозиями. Обосновано проведение УЗ суставов кистей и стоп перед началом терапии РА. Уточнена кратность проведения УЗ исследований пациентам с ранним РА в течение первого года наблюдения. Определена первостепенная значимость ЭД в сравнение с СШ в оценке воспаления суставов кистей и стоп при РА.

Внедрение в практику

Основные результаты работы внедрены и используются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой при диагностике и выборе тактики ведения больных РА. Материалы диссертации используются и обсуждаются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы

Отдельные аспекты диссертационного исследования нашли отражение в выступлениях и докладах на школе «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» (Москва, 2015), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов в науке» (Москва, 2016), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой с конференцией молодых ученых и совещанием экспертов-ревматологов (Москва, 2018), IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), Конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2018), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (постерная сессия) (Рим, 2015 г., Лондон, 2016 г., Мадрид, 2017 г., Амстердам, 2018 г.), XVII Средиземноморском конгрессе по ревматологии (постерная сессия) (Генуя, 2018 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 4 сентября 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

Диссертация изложена на 135 страницах и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных данных, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и библиографического

списка, включающего 8 отечественных источников и 141 зарубежный источник. Диссертация содержит 42 таблицы и 26 рисунков.

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

1. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева, А.А. Новиков, М.В. Северинова, А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. -№5. – С. 485-492.
2. Связь клинических проявлений и ультразвуковых признаков воспаления у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева, М.В. Северинова, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. -№6. – С. 596-602.
3. Взаимосвязь ультразвуковых признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева, М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. -№3. – С. 304-311.
4. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов / Алексеева О.Г. // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. -№1. – С. 82-92.

Другие публикации

1. Ultrasonography changes correlated with pro-inflammatory cytokines levels in patients with early rheumatoid arthritis / O. Alekseeva, M. Severinova, O. Pushkova, A. Avdeeva, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Luchikhina, D. Karateev, A. Volkov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74. – P. 678.
2. The relationship of ultrasonic signs of inflammation and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis / O. Alexeeva, M. Severinova, A. Smirnov, E. Aleksandrova, A. Novikov, E. Luchikhina, D. Karateev, A. Volkov, E. Nasonov // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. – Vol. 75. – P. 460.
3. Вклад персистирующего воспаления в деструктивные изменения у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева, М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — Прил. Материалы III Евраз, конгресса ревматологов. — 2016. — С. 20-22.
4. Ультразвуковые признаки воспаления и рентгенографическое прогрессирование у пациентов с ревматоидным артритом / О.Г. Алексеева,

М.В. Северинова, А.В. Смирнов, Н.В. Демидова, Е.Н. Александрова, А.А.Новиков, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2016. – С. 10–12.

5. Ультразвуковые признаки деструктивных изменений как способ прогнозирования рентгенологического прогрессирования у пациентов с ревматоидным артритом (РА) / О.Г. Алексеева, А.В. Смирнов, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Конгресс с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге: сб. тезисов / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Человек и здоровье, 2017. – С. 13–14.

6. Взаимосвязь биомаркеров, ультразвуковых признаков поражения суставов и рентгенологической прогрессии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) / О.Г. Алексеева, А.В. Смирнов, Е.Н. Александрова, А.В. Волков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Прил. № 2 - Т. 55. - №5. – С.4.

7. Is it possible to replace the radiological assessment of destructive changes in rheumatoid arthritis (RA) by ultrasound (US) examination?» / O. Alexeeva, A. Smirnov, A. Volkov, E. Nasonov. //Clinical and Experimental Rheumatology. – 2018. – Vol.36 – N. 1 - P. 70.

8. Ultrasonography in the detection of joint destruction in RA patients: a comparison with conventional radiography» / O. Alekseeva, A. Smirnov , S. Glukhova, A. Volkov, E. Nasonov. //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – P. A814.

9. Relationship of biomarkers, ultrasound signs of joint damage and radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis (RA) / O. Alekseeva, A. Smirnov, S. Glukhova, A. Volkov, E. Nasonov //Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – Vol. 77. – P. A1321.

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 присуждения ученых степеней» с изменениями, внесенными в 2014-2017 гг.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Алексеевой Ольги Геннадьевны «Прогнозирование течения ревматоидного артрита по результатам ультразвукового исследования суставов кистей и стоп» 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 Алексеевой Ольги Геннадьевны «Прогнозирование течения ревматоидного артрита по результатам ультразвукового исследования суставов кистей и стоп» 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 80 сотрудников ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, в т.ч. 26 членов Ученого совета из 40, входящих в состав Ученого совета. Результаты голосования: «за» - 26, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №19 от 04 сентября 2018 г.

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



В.Н. Амирджанова