

«Утверждаю»

Врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

д.м.н., профессор А.М. Лиля



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»
по первичной экспертизе диссертационного исследования
Кирилловой Ирины Геннадьевны

Диссертация «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» выполнена в лаборатории ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), 115022, г. Москва, Каширское шоссе д. 34А.

В период подготовки диссертации соискатель Кириллова Ирина Геннадьевна работала врачом кардиологом, эту работу с 2016 г. совмещает с основной должностью младшего научного сотрудника в лаборатории ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В 2010 г. окончила Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» по специальности «лечебное дело». Выдан диплом с отличием.

Выдано удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой: кандидатский экзамен по специальности «Кардиология», «Иностранный язык», «История и философия науки» сдан в 2015 году, по специальности «Ревматология» в 2016 году.

Научный руководитель: Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Кирилловой Ирины Геннадьевны «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» выполнена по специальностям «ревматология» и «кардиология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в рамках научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (государственный регистрационный номер: 0514-2014-0003).

Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №25 от 20 ноября 2009 г.).

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

Актуальность и степень разработанности темы

Актуальность данной работы определяется тем, что одной из причин высокой летальности у больных РА является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Диагностика ХСН у больных РА затруднена в виду неспецифичности симптомов, так как отеки нижних конечностей и одышка могут встречаться у пациентов с РА и без ХСН. Кроме того, у больных РА затруднено проведение теста 6 минутной ходьбы ввиду наличия малоподвижности на фоне высокой активности заболевания или развития анкилоза суставов. Диастолическая дисфункция (ДД) является важным предиктором ХСН и может длительное время протекать бессимптомно. Однако распространенность и факторы риска развития ДД у пациентов с ранним РА не изучены. Одним из наиболее ранних маркеров развития ХСН является N-терминальный натрийуретический пептид (NT-proBNP). У больных РА уровень NT-proBNP является независимым предиктором смертности от ССЗ, даже при введении поправки на традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ. Однако данных об уровне NT-proBNP у больных ранним РА и его динамики на фоне противоревматической терапии в литературе нет. Поэтому встает вопрос о необходимости поиска скринингового метода для ранней диагностики ХСН и оценки эффективности и безопасности противоревматической терапии для профилактики и лечения ХСН у больных ранним РА.

Работа посвящена изучению клинических проявлений и особенностей течения ХСН у больных ранним РА до назначения противовоспалительной терапии, оценке влияния противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение ХСН.

Задачами данного исследования стали: определение частоты ХСН у больных ранним РА и ее связи с традиционными факторами риска ССЗ, клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, активностью заболевания; выявление ранних предикторов ХСН у больных ранним РА (диастолической дисфункции левого (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДПЖ), повышенного уровня NT-proBNP), их связи с традиционными факторами риска ССЗ, клиническими и субклиническими проявлениями ССЗ, активностью РА; анализ динамики клинических проявлений ХСН, ДДЛЖ и ДПЖ, уровня NT-proBNP на фоне лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) согласно стратегии «лечение до достижения цели».

В исследование было включено 74 пациента с достоверным диагнозом РА и умеренной или высокой активностью заболевания, без предшествующей противоревматической терапии и приема глюкокортикоидов. В контрольную группу включены здоровые лица (n=27), у которых отсутствовали объективные признаки ХСН и без ревматических заболеваний.

Всем больным ранним РА для выявления традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ССЗ, клинических признаков ХСН проведено клинико-лабораторное обследование, иммунологическое исследование крови, определяли уровень NT-proBNP, ЭКГ в 12 отведениях, СМАД, ЭХОКГ с импульсно-волновой и тканевой доплерографией (ТДГ) для оценки систолической и диастолической функции сердца; УЗДГ экстракраниального отдела сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и оценкой атеросклеротических бляшек. Согласно принципам стратегии «лечение до достижения цели» всем пациентам с РА была начата терапия МТ с быстрым увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности МТ через 3 месяца к терапии присоединяли ГИБП. На момент включения в исследование НПВП принимали 46 (63%) больных ранним РА. Длительность наблюдения составила 18 месяцев.

Через 18 месяцев монотерапию МТ получало 29 (44%) больных, 37 (56%) больных находились на терапии МТ+ГИБП (17 – адалимумаб, 5 – цертолизумаб пэгол 12 – абатацепт, 2 – ритуксимаб, 1 – инфликсимаб).

Большинство пациентов составили женщины (73%), среднего возраста 56 [46; 61] лет, с длительностью заболевания 7 [4; 8] месяцев, серопозитивные по IgM РФ (87%) и/или антителам к АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса DAS28 – 5,3 [5,0; 6,2], второй рентгенологической стадии РА (73%). Системные проявления РА наблюдались у 14% больных.

По результатам исследования выявлено, что уже на ранней стадии заболевания у больных РА отмечается повышение частоты ХСН. У 33% больных выявляется ХСН, преимущественно с сохраненной систолической функцией; причем у 23% из них – в возрасте моложе 60 лет. При сравнении групп с ХСН и без ХСН было выявлено, что пациенты с ранним РА и ХСН были старше, имели более высокие значения ИМТ, у них чаще встречались АГ, атеросклероз сонных артерий, ИБС.

Диагностика ХСН, основанная на клинических проявлениях, у больных РА затруднена в виду не специфичности симптомов. При изучении клинических симптомов ХСН у больных РА была отмечена низкая положительная предсказательная ценность (ППЦ). Так ППЦ одышки составила - 33%, отеки лодыжек (ППЦ-35%), утомляемость (ППЦ-38%).

С целью поиска предикторов развития ХСН был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ. Было выявлено, что наличие у пациентов ранним РА абдоминального ожирения, увеличения уровня систолического АД, С-реактивного белка, значений толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий, наличие дислипидемии и ИБС, способствуют развитию ХСН. Согласно ROC-анализу диагностическая значимость изученных факторов оказалась высокой с 88% чувствительностью и специфичностью.

У пациентов РА уже на ранней стадии заболевания по данным ЭХКГ с тканевой доплерографией были выявлены ранние предикторы развития ХСН: ДДЛЖ и ДДПЖ. ДДЛЖ наблюдалась у 48% пациентов, ДДПЖ – 23%. ДДЛЖ у больных ранним РА была достаточно высокая (69%), и у 22% носила бессимптомный характер и была представлена преимущественно замедленной релаксацией (1 тип). По данным выполненной множественной линейной пошаговой регрессии факторами, ассоциирующимися с развитием бессимптомной ДДЛЖ, являются возраст, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, уровень липопротеидов высокой плотности, атеросклероз сонных артерий; для ДДПЖ – возраст, индекс массы тела, уровень триглицеридов, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий, DAS28. По данным ЭХОКГ у больных ранним РА ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено как у больных с ХСН (79%), так и без ХСН (30%), что также приводит к развитию ДДЛЖ.

В работе был изучен уровень NT-proBNP, являющийся высокочувствительным и специфичным маркером ХСН, предиктором развития ССЗ и смертности от ССЗ. У больных ранним РА концентрация NT-proBNP достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Повышенные значения NT-proBNP зарегистрированы в 49% случаев, как у пациентов с ХСН (100%), так и с бессимптомной ДДЛЖ (24%). По результатам работы был проведен поиск факторов, ассоциирующийся с повышением уровня NT-proBNP. Было выявлено, что повышения уровня С-реактивного белка, наличие ИБС, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий увеличивают риск повышения уровня NT-proBNP. Таким образом, на нарушение диастолической функции миокарда и повышение уровня NT-proBNP у больных ранним РА влияют как ТФР ССЗ, так и наличие воспаления.

В работе продемонстрировано, что через 18 месяцев лечения противоревматическими препаратами, отмечено улучшение течения ХСН, отсутствие новых случаев ее развития. У пациентов с РА и ХСН нормализация уровня NT-proBNP отмечена в 64% случаев ($p < 0,001$). У 5 из 22 (22%) пациентов с ХСН в динамике отмечен регресс клинических проявлений ХСН, нормализация диастолической функции ЛЖ и уровня NT-proBNP на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП. В целом среди пациентов РА отмечено достоверное

снижение уровня NT-proBNP и частоты его повышенных значений на фоне снижения активности РА ($p < 0,0001$).

Было отмечено, что у больных ранним РА динамика показателей диастолической функции левого и правого желудочков на фоне противоревматической терапии была разнонаправленной. Улучшение диастолической функции ассоциируется со снижением активности заболевания и эффективным контролем АД. Нормализация диастолической функции правого желудочка отмечена преимущественно на комбинированной терапии МТ и ГИБП. Появление новых случаев ДДЛЖ и ДДПЖ ассоциируется с не достижением ремиссии заболевания и отсутствием контроля АД.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автор изучила и проанализировала литературу, посвященную исследуемой проблеме и представила в виде литературного обзора. Были определены цель и задачи исследования, сформирована электронная база для хранения и использования данных. Под руководством старшего научного сотрудника отдела информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой кандидата физико-математических наук С. И. Глухой выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых лиц, анализ лабораторных данных, результатов дуплексного сканирования экстракраниального отдела сонных артерий (УЗДГ). Автор освоила эхокардиографическое исследование с импульсно-волновой доплерографии и ТДГ, самостоятельно проводил суточное мониторирование АД (СМАД). Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет 85%.

Научная новизна

Впервые в России у больных ранним РА установлена высокая частота ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, повышенного уровня NT-proBNP до назначения базисной противовоспалительной терапии. Впервые в мире выделены факторы риска развития ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, повышения уровня NT-proBNP у больных ранним РА. Установлено, что более высокие значения уровня NT-proBNP (более 150 пг/мл) имеют большую положительную предсказательную ценность для диагностики ХСН у больных ранним РА. Впервые в мире продемонстрировано положительное влияние метотрексата (МТ) и комбинированной терапии МТ и ГИБП на динамику клинических проявлений ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, уровень NT-proBNP у больных ранним РА. Определено, что достижение ремиссии РА и целевых уровней АД являются необходимыми условиями для нормализации диастолической функции и уровня NT-proBNP при раннем РА.

Теоретическая и практическая значимость

Результатами работы установлено, что высокая распространенность ХСН, трудность ее диагностики в связи с низкой предсказательной ценностью клинической симптоматики у больных ранним РА диктуют необходимость

целенаправленного обследования этих пациентов для профилактики и раннего выявления ХСН. Для диагностики ХСН на доклинической стадии целесообразно определение уровня NT-proBNP и проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) с тканевой доплерографией (ТДГ). Определены референсные значения уровня NT-proBNP у пациентов с РА, что помогает избежать гипердиагностики ХСН. Применение стратегии «лечение до достижения цели» у больных с ранним РА и ХСН ассоциируется с улучшением клинического течения ХСН I-II ФК.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач в качестве основных методов использовались статистические и сравнительные методы. Основным эмпирическим методом было наблюдение. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных эхокардиографии и доплерографии сердца при РА.

В диссертационной работе проводилось проспективное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 74 пациентов с ранним РА в динамике.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены в научную и практическую работу ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Париж, 2014 г.; Рим, 2015 г.; Лондон, 2016 г.; Амстердам, 2018 г.), Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (Глазго, 2015 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой (Москва, 2017 г.), Школе молодых ревматологов «Перспективы развития ревматологии – вклад молодых ученых» (Москва, 2015 г.) (награждена дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2016-2017 г.), ежегодных конгрессах «Сердечная недостаточность» (Москва, 2014 г., 2017 г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы 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

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки Российской Федерации, 6 тезисов в материалах российских и международных научных конференции, съездов и конгрессов.

Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, А.В. Волков, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, О.А. Фомичева, Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2015. – № 87(5). – С.16-23.
2. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, О.А. Фомичева, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11(4). – С. 398-403.
3. Уровень N-терминального натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов. // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (5). – С. 19-24
4. Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом / **И.Г. Кириллова**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.В. Удачкина, Е.И. Маркелова, А.А. Новиков, Ю.Н. Горбунова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, М.А. Борисова, Г.В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56(3). – С. 328-332.
5. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. / Новикова, Д.С., **Кириллова, И.Г.**, Удачкина, Е.В., Попкова, Т.В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – № 14(5). – С. 703-710.

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 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»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Кирилловой Ирины Геннадьевны «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии, кардиологии и других терапевтических специальностей. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Кирилловой Ирины Геннадьевны «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

Заключение принято на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Присутствовало 56 человек, в том числе 31 член ученого совета из 40 членов. Результаты голосования: «за» - 31 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 7 от 27 февраля 2018 г.

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



В.Н. Амирджанова