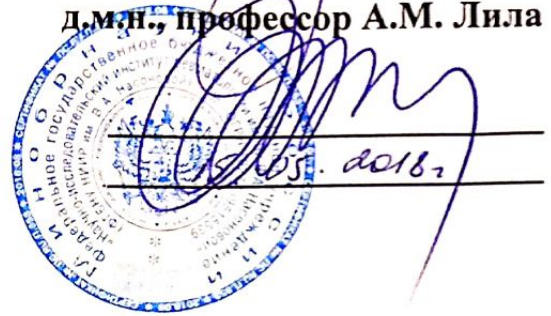


«Утверждаю»
Врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н., профессор А.М. Лиля



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
по первичной экспертизе диссертационного исследования
Удачкиной Елены Васильевны

Диссертация «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» 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 Е.В. Удачкина работала в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: с 09.2010 г. и по настоящее время в должности врача-кардиолога, которую с 02.2016 г. совмещает с основной должностью младшего научного сотрудника лаборатории ревмокардиологии.

Удачкина Елена Васильевна в 2008 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело», выдан диплом с отличием.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: кандидатский экзамен по специальности 14.01.22 «Ревматология» сдан в 2016 году, по специальности 14.01.05 «Кардиология», «Иностранный язык», «История и философия науки» – в 2017 году.

Научный руководитель: Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ревмокардиологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Удачкиной Елены Васильевны «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» входила в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение», регистрационный номер ГР 01200907561.

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

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

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском. Ведущую роль в этом играет ускоренное развитие атеросклероза под действием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и воспаления. Несмотря на обнадеживающую тенденцию снижения сердечно-сосудистого риска на фоне активного лечения РА, сохраняются сомнения, будет ли интенсивная противоревматическая терапия снижать сердечно-сосудистую смертность. Остаются не изученными механизмы снижения сердечно-сосудистого риска при использовании стратегии «лечение до достижения цели». Учитывая широкий спектр потенциальных побочных сердечно-сосудистых эффектов базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, оценка неблагоприятного воздействия отдельных схем на традиционные и РА-ассоциированные факторы риска является важным элементом профилактики ССЗ. Увеличение толщины комплекса интимамедиа сонных артерий и наличие в них атеросклеротических бляшек, кальциноз коронарных артерий являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений, как в общей популяции, так и у больных РА. Данные о влиянии противоревматической терапии на состояние стенки сонных артерий разнятся. В одномоментных исследованиях показано, что терапия метотрексатом, ингибиторами фактора некроза опухоли- α у больных РА ассоциируется с меньшей частотой коронарного кальциноза. Проспективных работ, посвященных изучению коронарного кальциноза у больных ранним РА с высокой и умеренной активностью заболевания, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ранее не проводилось.

Работа Е.В. Удачкиной посвящена оценке вклада раннего РА и противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели», на развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных

артерий. Данное проспективное исследование проведено с использованием дуплексного сканирования сонных артерий и оценки коронарного кальциноза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Задачами исследования стало изучение частоты атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов; определение динамики изменения показателей атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА по итогам 18-месячной противоревматической терапии, проводимой по принципам стратегии «лечение до достижения цели»; оценка липидного профиля у больных ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов и динамику его изменения на фоне лечения; анализ течения атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА в зависимости от наличия традиционных факторов риска ССЗ, достижения ремиссии заболевания по шкале DAS28(СОЭ), вида противоревматической терапии.

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010г.); длительность заболевания менее 12 месяцев; позитивность по РФ и/или АЦЦП; умеренная или высокая воспалительная активность заболевания; отсутствие предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. В исследование включено 74 пациента с ранним РА, из них 73% женщины. Медиана возраста составила 56 лет, медиана длительности РА – 6 месяцев, медиана DAS28 (СОЭ) – 5,4.

Установлено, что при раннем РА до назначения противоревматической терапии наблюдается высокая частота утолщения комплекса интима-медиа (51,4%), атеросклероза сонных (55,4%) и кальциноза коронарных артерий (46%). Выраженность кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА превышает поло-возрастные референсные значения для общей популяции более чем в 70% случаев. Проведение дуплексного сканирования сонных артерий и исследование кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ у больных ранним РА без ССЗ в 44% случаев приводит к реклассификации сердечно-сосудистого риска.

У больных ранним РА отмечено значимое прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий в течение 18 месяцев, несмотря на проведение противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели». Через 18 месяцев зарегистрированы как новые случаи атеросклероза сонных (24,2%) и кальциноза коронарных артерий (16,7%), так и случаи их прогрессирования (46,3% и 82,4%, соответственно). У 57% пациентов с исходным кальцинозом коронарных артерий темп среднегодового прироста коронарного кальциевого индекса превышал данный показатель в общей популяции.

У пациентов с ранним РА до назначения противоревматической терапии отмечается высокая частота дислипидемии (62,2%) с превалированием изолированной гиперхолестеринемии (50%). Частота смешанной гиперлипидемии составила 28,2%, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности – 31%. Нецелевой уровень общего холестерина наблюдался у 69% пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности – у 78,4%, что в 1,6 и в 1,8 раза, соответственно, превышает частоту гиперлипидемии по данным показателям.

Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности находятся в обратной зависимости от активности РА. На фоне эффективного противоревматического лечения через 18 месяцев наблюдается повышение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и снижение индекса атерогенности ($p < 0,05$). Однако доля пациентов с рекомендованным уровнем липидных параметров значимо не изменяется (исходно – 12%, через 18 месяцев – 11%). Терапия статинами без достижения индивидуальных оптимальных значений общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности не влияет на прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий.

Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий положительно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, уровнем артериального давления и липидов (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды). Наличие атеросклероза сонных и кальциноз коронарных артерий и их выраженность положительно коррелируют с возрастом, наличием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Также наличие и выраженность кальциноза коронарных артерий ассоциируются с мужским полом. Предикторами прогрессирования атеросклероза сонных артерий является кумулятивная воспалительная нагрузка, оцененная по уровню СРБ, и более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Выраженность прогрессирования кальциноза коронарных артерий ассоциируется с мужским полом и наличием артериальной гипертензии. Не установлено влияния достижения ремиссии РА по шкале DAS28(COЭ) и вида противоревматической терапии на прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ данных специальной литературы, посвященной теме исследования. Совместно с научным руководителем диссертантом была сформулирована цель исследования, определены задачи, разработан план исследования, в соответствии с которым проведен набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов. Автором освоена методика исследования кальциноза коронарных артерий с помощью МСКТ, разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных. Под

руководством старшего научного сотрудника отдела информационных технологий ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой кандидата физико-математических наук С.И. Глуховой произведен статистический анализ. На основе полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Научная новизна

Впервые в России получены данные о частоте атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, нецелевого уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов. Описаны клинические типы дислипидемии у больных ранним РА. Определено значение дуплексного сканирования сонных артерий и исследования кальциноза коронарных артерий методом МСКТ для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных РА. Получены данные о динамике атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели». Выделены факторы, ассоциирующиеся с наличием и прогрессированием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у пациентов с РА.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенной работы позволили выделить факторы, ассоциирующиеся с наличием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, и сформулировать рекомендации по использованию дуплексного сканирования сонных артерий и исследованию кальциноза коронарных артерий методом МСКТ у больных ранним РА. Показано, что применение данных методик у пациентов с РА позволяет значительно улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска, в более ранние сроки начать мероприятия по профилактике и лечению ССЗ, помогает мотивировать пациента к модификации образа жизни и контролю артериального давления. Установлено, что предикторами прогрессирования атеросклероза сосудов являются высокая кумулятивная воспалительная нагрузка, оцененная по уровню СРБ, и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Раннее назначение эффективной противоревматической терапии позволяет уменьшить кумулятивную воспалительную нагрузку, способствует повышению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач использовалась 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. Работа основана на изучении материалов исследований, посвященных дуплексному сканированию сонных артерий и оценке коронарного кальциноза с помощью МСКТ при РА.

В диссертационной работе проводилось проспективное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование 74 пациентов с ранним РА в динамике. Всем пациентам проведено обследование по стандартам, рекомендованным ассоциацией ревматологов России (2004г.). Все пациенты были проконсультированы кардиологом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. С целью выявления атеросклероза сонных артерий и оценки кальциноза коронарных артерий всем пациентам при включении в исследование и через 18 месяцев наблюдения проведено дуплексное сканирование сонных артерий и МСКТ коронарных артерий.

Внедрение результатов исследования в практику

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

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на симпозиуме международного общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016г.), ежегодном конгрессе европейского общества кардиологической радиологии (Краков, Польша, 2017г.), московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017г.), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва 2017г., 2018г.), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – науке» в рамках XVII Всероссийской Школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой (Москва, 2018г.).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Основные положения и выводы диссертационного исследования основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность 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 3 печатные работы: 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 статья в зарубежном рецензируемом журнале, индексируемом в системе Web of Science и Scopus, 1 тезисы в материалах международной конференции:

1. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения)/ **Е.В.Удачкина**, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, И.Г. Кириллова, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Н.В. Демидова, М.А. Канонирова, Г.В. Лукина, А.В. Волков, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология – 2016 – №54(2) – С.164-170.
2. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy/ **H.V. Udachkina**, D.S. Novikova, T.V. Popkova, I.G. Kirillova, E.I. Markelova, E.L. Luchikhina, G.V. Lukina, V.E. Sinitsyn, D.E. Karateev, E.L. Nasonov// Rheumatol Int – 2018 – 38(2) – P. 211-217.
3. Implementation of the Treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis patients could not prevent an atherosclerosis progression in carotid arteries/ **E. Udachkina**, D. Novikova, T. Popkova, I. Kirillova, E. Markelova, Y. Gorbunova, D. Karateev, E. Luchihina, A. Volkov, E. Nasonov// Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society (St. Petersburg, Russia, June 2–4, 2016) – book of abstracts – P.115.

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 Удачкиной Елены Васильевны «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» 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 Удачкиной Елены Васильевны «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» 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 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Присутствовал 71 сотрудник, в том числе 28 членов Ученого совета из 40 членов, входящих в его состав. Результаты голосования: «за» – 28 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 13 от 17 апреля 2018г.

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



В.Н. Амирджанова