

«Утверждаю»

ВРИО директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Д.м.н., профессор А.М. Лиля

« 9 » 2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По первичной экспертизе диссертации

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Венозные тромбозные осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» выполнена в лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», 115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.

В 2011 г. Сатыбалдыева Мария Азаматовна окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2016 г. окончила очную академическую аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

С 2016 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 25.06.2018 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Научный руководитель: Решетняк Татьяна Магомедалиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее решение:

Диссертационная работа Сатыбалдыевой Марии Азаматовны «Венозные тромбозные осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» 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 №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях» (государственный регистрационный номер 0120.137.64.26). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №8 от 28 марта 2013 г.).

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

Работа посвящена изучению факторов риска, частоте, лечению и профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), антифосфолипидным синдромом (АФС). В исследование включено 534 пациента, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в период с 2013 по 2017 год с диагнозами РА, СКВ и/или АФС. 374 (70%) из 534 пациентов были с достоверным диагнозом РА. Из них 311 (83%) женщин; 63 (27%) мужчины, средний возраст которых составил $53,7 \pm 13,6$ лет, средняя длительность заболевания $12,1 \pm 10,7$ лет. У 45 (12%) пациентов выявлены венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на момент включения в исследование и/или в анамнезе, 37 пациентов прослежены в динамике. 149 (28%) из 534 пациентов были с достоверным диагнозом АФС. Из них 108 (72,5 %) женщин и 41 (27,5 %) мужчина, средний возраст которых составил $38,3 \pm 10,9$ лет, средняя длительность заболевания $11,9 \pm 9,6$ лет. Больные были разделены на 3 группы: 58 (39%) больных АФС (1 группа) находились на терапии дабигатраном этексилатом (ДЭ) и наблюдались проспективно; 91 (61%) больной – на варфарине, при этом 60 больных (2 группа) проанализированы ретроспективно и 31 пациент (3 группа) – проспективно. 11 (2%) из 534 пациентов были с СКВ без АФС и имели ТЭО на момент включения в исследование и/или в анамнезе. Из них 10 (90,9 %) женщин и 1 (9,1 %) мужчина, средний возраст которых составил $41,7 \pm 14,2$ лет, а средняя длительность СКВ $14,2 \pm 11,7$ лет.

Всем пациентам проводилось анкетирование для выявления факторов риска тромбоза. Исходно и далее при каждом визите пациентам проводился осмотр, оценка активности основного заболевания, оценка риска ВТЭО и кровотечений, исследование крови и мочи, в том числе коагулограммы и иммунологического анализа крови, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен, при необходимости - артерий нижних конечностей. По показаниям выполнялись магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости.

Изучение факторов риска ВТЭО у больных РА позволило заключить, что риск развития ВТЭО при РА может повышаться под влиянием таких факторов, как высокая активность РА, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. При этом длительность ревматоидного артрита, прием нестероидных

противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов не ассоциировались с ВТЭО.

При применении ДЭ у пациентов с РА и СКВ отмечена эффективность и безопасность данной терапии: частота тромбозов составила 2,5 случаев на 100 пациенто-лет, частота малых кровотечений — 2,5 случаев на 100 пациенто-лет; у больных СКВ без АФС не зарегистрировано случаев кровотечений и венозных тромбозов на фоне прямых ингибиторов тромбина. У пациентов с АФС отмечена эффективность и хорошая переносимость ДЭ: частота тромбозов (венозных и артериальных) у пациентов с АФС и с СКВ или без нее была сопоставима в группе ДЭ и в группе варфарина и составила 16,5 и 16,8 случаев на 100 пациенто-лет соответственно, а частота кровотечений у пациентов с АФС и с СКВ или без нее была ниже в группе ДЭ, чем в группах варфарина, и составила 5,5 и 30,1 случаев на 100 пациенто-лет, соответственно. Необходимо отметить, что частота ОНМК у пациентов с АФС в группе пациентов, получавших ДЭ, была выше по сравнению с группой, принимавших варфарин, и составила 6,3 и 2,5 случая на 100 пациенто-лет, соответственно.

Рецидивы артериальных тромбозов у пациентов с АФС, получавших ДЭ, ассоциировались с артериальными тромбозами или их сочетанием с венозными в анамнезе ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,1–20,1)); сетчатым ливедо ($p < 0,05$, ОШ = 8,5 (95 % ДИ: 2,0–36,2)); полиморфизмом в генах рецепторов тромбоцитов гликопротеина Ia и IIIa (C807T в гене GpIa I и T1565C в гене GpIIIa, соответственно) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 0,9–81,7)) и ($p < 0,05$, ОШ = 11,2 (95 % ДИ: 1,4–89,2)). Факторами риска рецидива тромбозов любой локализации у пациентов с АФС при терапии ДЭ были молодой возраст (до 45 лет) ($p < 0,05$, ОШ = 8,8 (95 % ДИ: 1,1–73,4)); длительность АФС более 10 лет ($p < 0,05$, ОШ = 4,6 (95 % ДИ: 1,4–14,9)); ожирение (ИМТ ≥ 30) ($p < 0,05$, ОШ = 4,4 (95 % ДИ: 1,2–16,1)). Риск развития кровотечений у пациентов с АФС, получавших ДЭ, ассоциировался с удлинением ТВ > 200 с ($p < 0,05$, ОШ = 6,7 (95 % ДИ: 1,1–41,0)).

По результатам работы было также отмечено, что опросник VEINES/QoL-Sym является надежным и валидным инструментом и может быть использован для оценки качества жизни в динамике у пациентов с ревматическими заболеваниями и патологией вен нижних конечностей.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы и подготовлены обзоры литературы, которые были опубликованы. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи и выбраны методы для проведения исследования. Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, их обследование согласно разработанной индивидуальной карты. Диссертантом проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Научная новизна исследования.

Изучение связи между клинико-лабораторными проявлениями РА и венозными тромбозами будет способствовать своевременному выявлению наличия риска тромбообразования и улучшению профилактики ВТЭО у больных РА.

Обоснование безопасности и эффективности применения прямых ингибиторов тромбина у больных РА, СКВ и АФС позволит применять ПОАК у данной группы пациентов в лечении и профилактике ВТЭО.

Определение влияния эндогенных и экзогенных факторов на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС на фоне приема ДЭ поможет выявить группы больных, которым назначение данного препарата нежелательно или требует усиления терапии.

Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ послужит его внедрению в повседневную деятельность врачей ревматологов в целях оценки КЖ пациентов с РЗ и посттромботической болезнью.

Практическая значимость исследования.

Изучение связи между клинико-лабораторными проявлениями РА и венозными тромбозами будет способствовать своевременному выявлению наличия риска тромбообразования и улучшению профилактики ВТЭО у больных РА.

Обоснование безопасности и эффективности применения прямых ингибиторов тромбина у больных РА, СКВ и АФС позволит применять ПОАК у данной группы пациентов в лечении и профилактике ВТЭО.

Определение влияния эндогенных и экзогенных факторов на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС на фоне приема ДЭ поможет выявить группы больных, которым назначение данного препарата нежелательно или требует усиления терапии.

Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ послужит его внедрению в повседневную деятельность врачей ревматологов в целях оценки КЖ пациентов с РЗ и посттромботической болезнью.

Внедрение в практику.

Основные результаты данной работы внедрены и применяются на практике в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы.

Результаты диссертационного исследования были доложены на школе «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» (Москва, 2015), I Междисциплинарной научной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2016), научной конференции

молодых ученых «Молодое поколение ревматологов в науке» (Москва, 2016), заседании ревматологической секции научного общества терапевтов (Москва, 2017), VII Съезде ревматологов России с международным участием (Москва, 2017), на XXI форуме «Национальные дни лабораторной медицины России» (Москва, 2017), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В. А. Насоновой с конференцией молодых ученых и совещанием экспертов-ревматологов (Москва, 2018).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованности и 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 2 литературных обзора, 3 оригинальные статьи, 2 описания случая в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 1 оригинальная статья и 1 описание случая в зарубежных журналах (включены в SCOPUS), 10 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

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

1. Сатыбалдыева М.А., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Горских И.Н., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):514-520. DOI:10.14412/1995-4484-2017-514-520
2. Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-398-403
3. Мовсисян Г.А., Мартынюк Т.В., Мершин К.В., Данилов Н.М., Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Акчурин Р.С., Насонов Е.Л., Чазова И.Е. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, сформировавшаяся у больной системной красной волчанкой с

- вторичным антифосфолипидным синдромом. Терапевтический архив. 2017;89(9): 93-99. DOI:10.17116/terarkh201789993-99
4. Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Власова Э.Е., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Панченко Е.П., Карпов Ю.А., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения: опыт проведения ангиопластики ствола левой коронарной артерии (клинический случай). Кардиологический вестник, 2014; №2: 76-848.
 5. **Сатыбалдыева М.А.**, Решетняк Т.М. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-226. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-219-226
 6. **Сатыбалдыева М.А.** Ревматоидный артрит и венозные тромбозы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):456-462. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-456-462.

Другие публикации

7. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, **Satybaldyeva M**, Du Y, Yan XX, Salta S, Gerotziafas G, Jing ZC, Elalamy I, Wahl D, Zuily S. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Oct;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30103045
8. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, **Satybaldyeva MA**, Nasonov EL, Reshetnyak VI. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol.* 2015 Sep 8;7(19):2229-36. doi: 10.4254/wjh.v7.i19.2229.

Заключение

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

Диссертация Сатыбалдыевой Марии Азаматовны «Венозные тромбозы при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» 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 Сатыбалдыевой Марии Азаматовны «Венозные тромбозы при ревматоидном артрите, системной

красной волчанке и антифосфолипидном синдроме» 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 им. В.А.Насоновой». На заседании из 40 членов Ученого совета присутствовало 29 человек. Результаты голосования: «за» - 29, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 17 от 05.06.2018г.

Председатель Ученого Совета



проф. А.М.Ли́ла

Секретарь:



д.м.н. В.Н.Ами́рджанова