

## ОТЗЫВ

официального оппонента - заведующего кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, профессора Реброва Андрея Петровича на диссертацию Кирилловой Ирины Геннадьевны «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «ревматология» (14.01.22) и кардиология (14.01.05).

### Актуальность темы

Ревматоидный артрит (РА) - это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое встречается у 0,8–1% населения. РА приводит к нарушению функции суставов, что способствует инвалидизации пациентов, приводит к сокращению продолжительности жизни больных на 8–15 лет, что в основном связано с ранним развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В литературе описаны положительные взаимосвязи между маркерами системного воспаления, эндотелиальной дисфункцией и ускоренным развитием и прогрессированием атеросклероза у больных РА, а также структурными изменениями сердца, таких как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), расширение полости левого предсердия и легочной гипертензией. Имеется достаточно сведений о накоплении традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА, что приводит к увеличению риска развития ССЗ и их осложнений.

Распространенность ХСН у больных РА достигает 3,9 – 11,6%, но эти данные отражают встречаемость клинически выраженной ХСН со сниженной систолической функцией, но не ранней формы диастолической ХСН. Кроме того, клиническая диагностика ХСН у больных РА затруднена в виду широкой распространенности одышки и отеков нижних конечностей в рамках основного заболевания РА, а проведение теста 6-минутной ходьбы невозможна на фоне высокой активности заболевания. По данным эхокардиографии и МРТ сердца было выявлено преобладание преимущественно ХСН с сохраненной систолической функцией у пациентов с РА от 26% до 66% случаев. Эти данные позволяют предположить, что в повседневной практике диастолическая ХСН недооценивается. Это становится важным потому, что смертность от диастолической ХСН

лишь незначительно ниже, чем смертность, связанная с систолической ХСН, которая в 4 раза выше, чем у людей без ХСН. В настоящее время не существует единого диагностического теста для выявления ХСН, частично потому что это сложный синдром, требующий тщательного сбора анамнеза и физикального обследования для правильной диагностики. Основными проявлениями ХСН являются одышка, усталость и задержка жидкости с развитием отеков. Однако некоторые пациенты с РА могут не иметь жалоб в виду ограничения двигательной активности из-за суставного синдрома. Принимая во внимание, что ранее проведенные исследования были основаны только на клинических критериях Фрамингемской шкалы, можно предположить, что в этих исследованиях частота ХСН недооценена. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике ХСН сочетают в себе клинические симптомы, лабораторную диагностику с определением уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и результаты эхокардиографии. Применение этих рекомендаций позволяет избежать дальнейшей недооценки встречаемости ХСН, оценивать распространенность клинически выраженной ХСН, а также субклинической систолической и диастолической ХСН.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые у пациентов с ранним РА, не получающих противоревматическую терапию, установлена высокая частота ХСН, преимущественно за счет сохраненной систолической функции, на основе изучения ранних предикторов ХСН (диастолическая дисфункция левого (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДПЖ)), повышенного уровня NT-proBNP. Выявлены ассоциации не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с индексами активности РА, клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, что отражает клинко-патогенетические взаимосвязи РА и ХСН. Впервые в мире у больных ранним РА установлена низкая положительная предсказательная ценность клинических симптомов ХСН, общепринятого уровня NT-proBNP более 125 пг/мл. Выявлено, что уровень NT-proBNP более 150 пг/мл имеет большую предсказательную ценность для диагностики ХСН у больных РА. В работе продемонстрировано влияние разных схем терапии (монотерапия метотрексатом и комбинированная терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) и метотрексатом) на профилактику ХСН и отсутствие ухудшения течения имеющейся ХСН, нормализацию уровня NT-proBNP на фоне комбинированной терапии у пациентов, достигших ремиссию заболевания через 18 месяцев наблюдения.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа представляет особый интерес для современной ревматологии и кардиологии. Проведенное исследование позволило установить, что для диагностики ХСН у больных с ранним РА необходимо всем пациентам проводить эхокардиографию с тканевой доплерографией и с определением ранних предикторов ХСН (ДДЛЖ и ДДПЖ). Для диагностики ХСН у больных ранним РА рекомендовано использовать уровень NT-proBNP более 150 пг/мл, что позволит уменьшить риск гипердиагностики ХСН. У больных ранним РА с высокой и умеренной активностью заболевания целесообразно применение комбинированной терапии метотрексатом и ГИБП для профилактики развития ХСН и клинического улучшения течения ХСН. Установлено, что для нормализации диастолической функции левого и правого желудочков необходимо снижение активности РА и достижение эффективного контроля артериального давления.

### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (74 пациента с ранним ревматоидным артритом, ранее не получавших базисную противовоспалительную терапию), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании проведено тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки. На проведение исследования получено разрешение этического комитета. Выводы диссертации обоснованы, четко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы и отражают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты работы доложены на международных и российских конференциях. Опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах рекомендованных ВАК при Минобрнауке России.

## Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Кирилловой И.Г. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 14 отечественных и 192 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 27 рисунками, представлено 2 клинических наблюдения.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы конкретные цель и задачи исследования.

В обзоре литературы обсуждаются современные представления о частоте выявления и патогенезе ХСН у больных РА, факторах риска развития ХСН, ассоциированных с РА. Освящен вопрос использования эхокардиографии у больных РА и особенно тканевой доплерографии. Интересна глава об уровне NT-proBNP у больных РА, факторах, влияющих на увеличение уровня этого прогормона, о связи воспаления и уровня NT-proBNP. Но особого внимания заслуживают данные литературы о влиянии терапии (метотрексат, ГИБП) на развитие и течение ХСН у больных РА.

Во 2-й главе дана подробная клиническая характеристика обследованных больных и методов исследования. Работа выполнена на достаточном клиническом материале (включено 74 пациента с ранним РА). Автором подробно описана схема протокола исследования, включающая клинико-антропометрическое и иммунологическое обследование (определение NT-proBNP), инструментальные методы обследования (ЭХОКГ с тканевой доплерографией, дуплексное сканирование сонных артерий, суточное мониторирование артериального давления). Представлен протокол проведения противоревматической терапии. Автором грамотно использованы методы описательной статистики, корреляционного анализа, многофакторный регрессионный пошаговый анализ, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

В 3-й главе изложены результаты, полученные в результате собственных исследований. Дана клинико-лабораторная характеристика больных РА в зависимости от наличия ХСН. Проанализирована положительная предсказательная ценность основных клинических симптомов, ДДЛЖ, ДДПЖ и уровня NT-proBNP для диагностики ХСН. Выявлены факторы, ассоциирующиеся с развитием ХСН, ДДЛЖ и ДДПЖ, повышенным уровнем NT-proBNP. Выявлено, что не только субклиническое поражение сердечно-

сосудистой системы и развитие сердечно-сосудистых заболеваний приводит к развитию ХСН, но и активность РА. Продемонстрировано положительное влияние противоревматической терапии на течение ХСН и уровень NT-проBNP. Выявлены условия для нормализации ДДЛЖ и ДДПЖ. Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют, как достижение ремиссии РА и целевого уровня АД приводят к улучшению клинического течения ХСН и диастолической функции ЛЖ.

В 4-й главе проведено обсуждение результатов исследования. Обсуждение написано логично, интересно, обобщает весь изложенный ранее материал, проведено сопоставление с имеющимися данными литературы.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты. Достаточный клинический материал, современные подходы к исследованию, адекватный статистический анализ не вызывают сомнения в достоверности основных результатов работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом, иллюстрирована таблицами, рисунками, диаграммами.

Принципиальных замечаний к работе Кирилловой И.Г. нет. Однако при знакомстве с диссертацией возникают вопросы, которые не умаляют достоинство и значимость работы, но на которые хотелось бы получить ответы автора:

1. Получали ли пациенты глюкокортикоиды до включения их в исследование, если да, то в каком проценте случаев?
2. Чем можно объяснить повышение уровня NT-проBNP у пациентов с ранним РА и без ХСН?

### **Заключение**

Диссертационная работа Кирилловой Ирины Геннадьевны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Новиковой Дианы Сергеевны, «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» является самостоятельной законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, и содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии и кардиологии. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому обеспечению, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от

24.09.2013 г. (в редакции от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям «Ревматология» (14.01.22) и «Кардиология» (14.01.05).

28.03.2019

Профессор, д.м.н. (14.01.04 – внутренние болезни)  
заведующий кафедрой госпитальной терапии  
лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России

А.П. Ребров

Подпись д.м.н. Реброва Андрея Петровича «ЗАВЕРЯЮ»:  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Т.Е. Липатова