

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ

имени Н.И. Пирогова Минздрава России

д.б.н. Д.В. Ребриков



«18» апреля 2019г.

## ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кирилловой Ирины Геннадьевны на тему «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом», выполненной в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология, 14.01.05 – кардиология.

### Актуальность темы диссертационной работы.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов на 8 – 15 лет. Смертность при РА на 47% выше, чем в популяции. Основными причинами высокой смертности от сердечно-сосудистых осложнений являются ускоренное прогрессирование

атеросклероза, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти.

По данным регистров, популяционных и эпидемиологических исследований риск развития ХСН и ХСН-ассоциированной летальности у больных РА в 1,5-2,5 раза выше, чем в общей популяции. Однако, в большинстве работ учитывалась только клинически манифестированная застойная ХСН, поэтому реальная распространенность ХСН может быть существенно недооценена в виду трудности дифференциальной диагностики клинических симптомов ХСН (отеки стоп, одышка, утомляемость) у больных РА и не информативности теста 6-минутной ходьбы на фоне артрита. У пациентов с РА преимущественно выявляется ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что указывает на важную роль нарушения диастолы в патогенезе миокардиальной дисфункции, которая может длительное время протекать бессимптомно. Поэтому оценка только фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии без определения диастолической функции с помощью тканевой доплерографии может приводить к гиподиагностике ХСН.

Основным лабораторным показателем, который используется для диагностики ХСН, является уровень NT-proBNP. Однако, по данным ряда исследований у больных РА уровень NT-proBNP повышен и при отсутствии ССЗ. Поэтому остается неясным вопрос о диагностически значимом уровне NT-proBNP для больных РА с ХСН.

В последнее время в ревматологии активно используется стратегия «лечение до достижения цели» для лечения РА с целью быстрого достижения ремиссии заболевания. Однако, в литературе отсутствуют данные о влиянии данной терапии на профилактику развития и течение ХСН у больных РА, а представленные результаты исследований о влиянии ингибиторов ФНО- $\alpha$  на течение ХСН носят противоречивый характер.

Таким образом, диссертационное исследование Кирилловой И.Г. является



актуальным и значимым для развития современной ревматологии и кардиологии.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов**

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что Кирилловой И.Г. впервые проведена комплексная оценка терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» при раннем РА, включающая изучение влияния на активность заболевания, эхокардиографические показатели, отражающие диастолическую функцию левого и правого желудочка, на течение ХСН, уровень NT-proBNP. Проанализирована эффективность разных схем терапии (монотерапия метотрексатом и комбинированная терапия метотрексат в сочетании с генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП)) у больных ранним РА с ХСН и без ХСН.

В работе установлено, что на фоне противоревматической терапии отмечается отсутствие ухудшения клинического течения ХСН, развития новых случаев ХСН. Кроме того, отмечается нормализация уровня NT-proBNP у больных на комбинированной терапии метотрексат и ГИБП.

Автором установлены условия для нормализации диастолической функции миокарда. Было выявлено, что помимо достижения ремиссии РА необходим также и эффективный контроль артериального давления.

Кирилловой И.Г. показано, что наиболее предпочтительно для диагностики ХСН у больных ранним РА использовать уровень NT-proBNP более 150 пг/мл, так как рекомендованный уровень более 125 пг/мл продемонстрировал низкую положительную предсказательную ценность для данной когорты больных.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Объем, структура и уровень представленных данных настоящей диссертации являются достаточными. Диссертация изложена на 129

страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы описания результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 27 рисунками. Содержит 2 клинических примера. Литературные источники, представленные в работе, современны, количество их достаточно (всего 206) и соответствуют как теме, так и направлению исследования.

Достоверность полученных результатов определяется чёткой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью методов исследования, достаточным объемом клинического материала (включено 74 пациента), применением адекватных методов статистической обработки данных. Важно отметить широкий спектр обследования пациентов, включающий оценку клинического статуса (активность заболевания, функционального состояния), а также современные лабораторные (в том числе проведение иммуноферментного анализа для определения концентрации биомаркеров) и инструментальные (эхокардиографическое исследование с импульсно-волновой и доплерографией, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое доплеровское сканирование сонных артерий) методы исследования, что позволило в полной мере решить поставленные задачи. Анализ полученных результатов проведен тщательно, использованы корректные методы статистической обработки данных при помощи программы SPSS 18.0.

Положения и выводы конкретны, четко сформулированы и логично вытекают из обобщения полученных автором данных, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают содержание работы. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.



### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Значимость полученных Кирилловой И.Г. результатов при выполнении диссертационной работы для развития ревматологии и кардиологии заключается в том, что применение тканевой доплерографии с определением уровня NT-proBNP у больных ранним РА позволяет осуществлять раннюю диагностику бессимптомной ХСН. Применение комбинированной терапии метотрексат и ГИБП с достижением ремиссии РА способствует профилактике развития и замедлению прогрессирования ХСН.

### **Уровень внедрения и рекомендации по использованию результатов и выводов.**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ. Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на международных и российских ревматологических и кардиологических конференциях. Содержание автореферата достаточно полно отражает все основные результаты исследования, а также положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации.

Основные результаты работы внедрены и используются в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» при ведении пациентов с ранним РА и ХСН.

Результаты и выводы диссертационной работы Кирилловой И.Г. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения. Они, несомненно, найдут свое применение в работе врачей различных терапевтических специальностей – ревматологов, кардиологов, терапевтов.

Материалы диссертационной работы рекомендовано применять в учебном процессе терапевтических кафедр медицинских ВУЗов, при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов, школ для ревматологов и кардиологов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Кирилловой Ирины Геннадьевны на тему: «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом», выполненная под руководством доктора медицинских наук Новиковой Дианы Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой. Таким образом, автором разработаны теоритические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии и кардиологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в развитие этих областей медицины.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию материалов диссертации и автореферата нет.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 в редакции, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017. в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

Отзыв на диссертационную работу Кирилловой И.Г. обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. Академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от «18» апреля 2019 г.). Диссертация



рекомендована к защите по специальностям 14.01.22 – ревматология и  
14.01.05 – кардиология.

Заведующая кафедрой факультетской  
терапии им. академика А.И. Нестерова  
лечебного факультета ФГБОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
Заслуженный врач  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

 Шостак Надежда Александровна

Подпись профессора Шостак Н.А. заверено  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
д.м.н., доцент



Милушкина О.Ю.

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.  
Телефон: (495)434-03-29, (495)434-61-29  
Сайт: <http://rsmu.ru/>  
E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)