

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01**

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

### **ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 24 мая 2019 г., № 20

О присуждении Кирилловой Ирине Геннадьевне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» по специальностям 14.01.22 – «Ревматология», 14.01.05 – «Кардиология» принята к защите 05.03.2019 г., протокол № 12, диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Кириллова Ирина Геннадьевна, 1987 года рождения. В 2010 году окончила Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» по специальности «лечебное дело», выдан диплом «с отличием».

Диссертация выполнена в лаборатории ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Соискатель Кириллова И.Г. работает научным сотрудником в лаборатории системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Научный руководитель – Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Официальные оппоненты:

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Нарусов Олег Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, заверенном Ребриковым Денисом Владимировичем, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе, указала, что диссертация Кирилловой Ирины Геннадьевны «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом», является

законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии и кардиологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в развитие медицины. На основании проспективного наблюдения впервые у больных ранним РА выявлена высокая частота хронической сердечной недостаточности (ХСН), диастолической дисфункции левого и правого желудочков, повышенного уровня NT-proBNP до назначения базисной противовоспалительной терапии. Установлено, что для диагностики ХСН у больных ранним РА предпочтительнее использовать уровень NT-proBNP более 150 пг/мл, так как рекомендованный уровень более 125 пг/мл продемонстрировал низкую положительную предсказательную ценность для больных ранним РА. 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. Выявлено, что на фоне противоревматической терапии отмечается отсутствие ухудшения клинического течения ХСН, развития новых случаев ХСН и нормализация уровня NT-proBNP у больных на комбинированной терапии метотрексатом и ГИБП. Установлено, что для улучшения диастолической функции миокарда помимо достижения ремиссии РА необходим также и эффективный контроль артериального давления.

Результаты и выводы диссертационной работы Кирилловой И.Г. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения. Результаты могут использоваться в практике ревматологов и кардиологов. По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от

21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22. - «Ревматология», 14.01.05 – «Кардиология».

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований и 6 тезисов, которые опубликованы в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных при изучении клинко-диагностических особенностей течения ХСН у больных ранним ревматоидным артритом. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

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. 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

3. 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.

На автореферат диссертации поступило 2 положительных отзыва от:

Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Орловой Яны Артуровны, доктора медицинских наук, заведующей отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что уже на ранней стадии заболевания отмечается повышение частоты ХСН. У 33% больных выявляется ХСН, преимущественно с сохраненной систолической фракцией выброса; причем у 23% из них – в возрасте моложе 60 лет. Факторами, способствующими развитию ХСН, являются абдоминальное ожирение, увеличение уровня

систолического АД, С-реактивного белка, значений толщины комплекса интимы-медиа сонных артерий, наличие дислипидемии, ИБС. Согласно ROC-анализу диагностическая значимость изученных факторов оказалась высокой с 88% чувствительностью и специфичностью;

- доказано, что клинические проявления ХСН у больных ранним РА неспецифичны и имеют низкую положительную предсказательную ценность для диагностики ХСН (44%): одышка-33%, отеки лодыжек-35%, утомляемость-38%. Положительная предсказательная ценность диастолической дисфункции миокарда для диагностики ХСН составила 69%;

- установлено, что у больных ранним РА уровень NT-proBNP ниже 150 пг/мл имеет более высокую положительную предсказательную ценность (75%), чем уровень 125 пг/мл (41%) для исключения ХСН;

- показано, что уже на ранней стадии РА у 48% пациентов выявлена ДДЛЖ и у 23% – ДДПЖ. У 22% пациентов регистрировалась бессимптомная ДДЛЖ, у 10% – ДДПЖ. Среди пациентов с ДД преобладал I вид нарушений. Ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено как у больных с ХСН (79%), так и без ХСН (30%). Факторами, влияющими на развитие бессимптомной ДДЛЖ, являются возраст, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия, уровень липопротеидов высокой плотности, атеросклероз сонных артерий ( $R^2$ -50%,  $p<0,001$ ); ДДПЖ – возраст, индекс массы тела, уровень триглицеридов, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий, DAS28 ( $R^2$ -37%,  $p<0,001$ ).;

- установлено, что у больных ранним РА концентрация NT-proBNP достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,0001$ ). Повышенные значения NT-proBNP более 125 пг/мл зарегистрированы у 49% пациентов ранним РА. У 24% больных ранним РА и бессимптомной ДДЛЖ выявлен уровень NT-proBNP более 125 пг/мл. Факторами, ассоциирующимися с бессимптомным увеличением уровня NT-proBNP, являются уровень С-реактивного белка, наличие ИБС, толщина комплекса интимы-медиа сонных артерий ( $R^2$ -35%,  $p<0,001$ ). У больных РА отмечено достоверное снижение

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

- доказано, 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 достижением целевых уровней АД. Нормализация диастолической функции правого желудочка отмечена преимущественно на комбинированной терапии МТ и ГИБП. Появление новых случаев ДДЛЖ и ДДПЖ ассоциируется с недостижением ремиссии заболевания и целевых уровней АД;

- установлено, что у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии через 18 месяцев наблюдения отмечается 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.

Результаты диссертации обосновывают необходимость ранней диагностики, динамического наблюдения и рационального лечения пациентов с ранним ревматоидным артритом для профилактики развития и прогрессирования ХСН.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что впервые установлена у больных ранним РА высокая частота ХСН, повышенного уровня NT-proBNP до назначения базисной противовоспалительной терапии. Впервые изучены факторы, ассоциирующиеся с риском развития ХСН, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, повышения уровня NT-proBNP у больных ранним РА. Установлено, что уровень NT-proBNP менее 150 пг/мл имеет большую положительную предсказательную ценность для исключения ХСН у больных ранним РА, чем рекомендованный уровень NT-proBNP менее 125 пг/мл в общей популяции. Впервые

продемонстрировано положительное влияние метотрексата и комбинированной терапии метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов на динамику клинических проявлений ХСН, диастолической дисфункции левого и правого желудочков, уровень NT-proBNP у больных ранним РА. Определено, что достижение ремиссии РА и целевых уровней артериального давления являются необходимыми условиями для нормализации диастолической функции и уровня NT-proBNP при раннем РА.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

- установлено, что в схему обследования больных РА рекомендовано включать оценку традиционных факторов риска ССЗ, ЭХОКГ с тканевой доплерографией, УЗДГ брахиоцефальных артерий, СМАД и определение уровня NT-proBNP для выявления бессимптомного течения диастолической дисфункции миокарда и верификации диагноза ХСН;

- доказано, что для исключения ХСН у больных ранним РА при скрининге предпочтительнее использовать уровень NT-proBNP менее 150 пг/мл;

- установлено, что для нормализации диастолической функции миокарда, уровня NT-proBNP и профилактики развития ХСН, необходимо снижение активности заболевания и достижения эффективного контроля АД.

- доказано, что комбинированная терапия метотрексатом и генно-инженерным биологическим препаратом, преимущественно ингибиторами ФНО- $\alpha$ , у больных ранним РА с ХСН I-II ФК не только не приводит к декомпенсации ХСН, но и улучшает функциональный класс, а также ассоциируется с нормализацией диастолической функции левого и правого

желудочков, со снижением уровня NT-proBNP, что является дополнительным основанием для использования этой терапии у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания.

Основные результаты данного исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для ранней диагностики, лечения и мониторинга пациентов с ранним ревматоидным артритом и ХСН. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;
- достаточное количество включенных пациентов (n=74), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных методов исследования, международных диагностических критериев, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов.
- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ SPSS 18.0.
- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными.
- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.
- полученные результаты сопоставлены с результатами других авторов.

Диссертационная работа Кирилловой Ирины Геннадьевны входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (Тема №338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер 0514-2014-0003)).

Личный вклад автора состоит в самостоятельном проведении анализа научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем были определены цель и задачи исследования, сформирована электронная база для хранения и использования данных. На клинической базе ФГБНУ НИИР им.В.А. Насоновой автором лично проведен физикальный осмотр обследуемых лиц с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт, проводил анализ лабораторных данных, результатов дуплексного сканирования экстракраниального отдела сонных артерий (УЗДГ). Автор освоил эхокардиографическое исследование с импульсно-волновой доплерографией и ТДГ, самостоятельно проводил суточное мониторирование АД (СМАД). Все результаты и полученные сведения внесены в общую электронную базу, обобщены и проанализированы непосредственно автором. По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

На заседании 24.05.2019 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-диагностические особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Кирилловой Ирине Геннадьевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология», 14.01.05 – «Кардиология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 17 докторов наук (14 по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и 3 доктора наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - 1, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



24.05.2019