

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

## СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д 001.018.01.  
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 24.05.2019 г.

Защита диссертации Удачкиной Е.В.

«Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие  
атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий»,

представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям

14.01.22 – ревматология

14.01.05 – кардиология

Москва – 2019 г.

## СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного совета Д 001.018.01. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» по защите диссертации Удачкиной Елены Васильевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук от 24.05.2019 г., протокол № 21.

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

Е.Л. Насонов

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

И.С. Дыдыкина

**Е.Л. Насонов:** Утвержденный состав совета 24 человек, присутствует 18, в том числе 15 по специальности 14.01.22 – «Ревматология» и 3 человека по специальности 14.01.05 – «Кардиология», дополнительно введенных в состав совета для разовой защиты.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л., председатель	д.м.н.	14.01.22
2	Эрдес Ш.	д.м.н.	14.01.22
3	Дыдыкина И. С., ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
4	Алексеева Л.И.	д.м.н.	14.01.22
5	Амирджанова В.Н.	д.м.н.	14.01.22
6	Ананьева Л.П.	д.м.н.	14.01.22
7	Балабанова Р.М.	д.м.н.	14.01.22
8	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
9	Гордеев А.В.	д.м.н.	14.01.22
10	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
11	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
12	Муравьев Ю.В.	д.м.н.	14.01.22
13	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
14	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
15	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22
16	Затейщиков Д.А.	д.м.н.	14.01.05
17	Минушкина Л.О.	д.м.н.	14.01.05
18	Хадзегова А.Б.	д.м.н.	14.01.05

В повестке дня совета защита диссертации Е.В. Удачкиной на тему «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 14.01.05 – «Кардиология».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А) в лаборатории ревмокардиологии.

Диссертация принята к защите 05.03.2019 г., протокол № 13, диссертационным советом Д 001.018.01.

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:

Князева Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Слово для оглашения документов, имеющих в деле соискателя, предоставляется ученому секретарю совета, к.м.н. И.С. Дыдыкиной.

**И.С. Дыдыкина:** (зачитывает официальные данные, содержащиеся в личном деле диссертанта).

Соискатель Удачкина Елена Васильевна, 1984 года рождения, в 2008 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Выдан диплом с отличием и присуждена квалификация врач по специальности «лечебное дело». После окончания Российского государственного медицинского университета Елена Васильевна Удачкина поступила и окончила клиническую ординатуру по специальности «Кардиология» в Научно-исследовательском институте кардиологии имени А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства Здравоохранения Российской Федерации (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). После окончания ординатуры была зачислена в штат Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А) на должность врача-кардиолога, которую занимает по настоящее время. В 2016 года Елена Васильевна Удачкина принята на должность младшего научного сотрудника лаборатории ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). В настоящее время является научным сотрудником лаборатории системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Представлены подтверждающие документы. Полный текст диссертации

размещен на сайте нашего института 20 декабря 2018 г. Заявление и документы были представлены в диссертационный совет 6 февраля 2019 года с положительным отзывом научного руководителя. Среди документов представлены: выписка протокола об утверждении темы кандидатской диссертации, которая была утверждена по двум специальностям на заседании ученого совета нашего института 6 сентября 2016 года. Выполнение работы одобрено этическим комитетом. Для выполнения диссертационного исследования, сдачи экзаменов кандидатского минимума Елена Васильевна была прикреплена отделом ординатуры и аспирантуры нашего института в качестве соискателя. Все экзамены сданы на «хорошо» и «отлично». Для сдачи экзамена по кардиологии, философии и истории науки, иностранному языку была прикреплена в качестве экстерна в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1). Результаты диссертации внедрены. Имеется справка о внедрении результатов, подписанная главным врачом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А) д.м.н. М.П. Манцеровым. Акт проверки первичной документации подписан д.м.н. профессором Л.П. Ананьевой, к.м.н. Е.В. Николаевой, к.м.н. М.М. Урумовой, к.м.н. А.В. Торгашиной. Представлена экспертно-аналитическая справка об оригинальности работы, которая составляет 94,08%. 7 февраля 2019 г. на заседании диссертационного совета, протокол № 8 была назначена экспертная комиссия в составе профессора, д.м.н. Р.М. Балабановой, д.м.н. В.Н. Амирджановой, д.м.н. Т.В. Попковой, которые подготовили и представили в совет заключение о соответствии диссертации шифру специальности и полноте изложения материалов диссертации в научной печати. Были предложены кандидаты в оппоненты и ведущей организации. Получены устные, а затем письменные согласия на оппонирование и подготовку отзыва ведущей организации. Представлены сведения от официальных оппонентов – письменное согласие профессора Князевой Ларисы

Александровны со сведениями о публикациях на тему, близкие к той работе, которая представляется к защите. От д.м.н. Ежова Марата Владиславовича получены письменное согласие и заверенные сведения о том, что имеются публикации, близкие к теме диссертации. После этого 05.03.2019 состоялось заседание диссертационного совета протокол № 13, принято решение о приеме диссертации к защите, утверждении оппонентов, ведущей организации и даты защиты, дано разрешение на печать и рассылку автореферата. Объявление на сайте нашего института и на сайте ВАК 12 и 14 марта 2019 года соответственно. После чего у соискателя появилась возможность разослать авторефераты по адресам обязательной рассылки и раздать автореферат членам диссертационного совета. Автореферат разослан по адресам обязательной рассылки 23 марта 2019 года, роздан членам диссертационного совета – 25 марта 2019 года. Таким образом, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, гости, у нас выполнены все требования, которые предъявляются ВАК на этапе подготовки к защите.

**Е.Л. Насонов:** Слово предоставляется диссертанту. Пожалуйста, Елена Васильевна, у вас 20 минут. (Удачкина Е.В. излагает основные положения диссертации).

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое, Елена Васильевна. Сейчас у нас вопросы. Пожалуйста, у кого есть вопросы? Пожалуйста, Лев Николаевич Денисов.

**Л.Н. Денисов:** Елена Васильевна, насколько я правильно понял, в Ваше исследование и в исследование Кирилловой Ирины Геннадьевны вошли практически одни и те же пациенты с ранним ревматоидным артритом. Вами показана четкая ассоциация атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий с возрастом. Через 18 месяцев противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели» зарегистрированы новые случаи атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, прогрессирование атеросклероза сонных артерий в 46%, прогрессирование кальциноза коронарных артерий в 82% случаев. В то же время в работе Кирилловой Ирины Геннадьевны продемонстрировано уменьшений признаков хронической сердечной недостаточности и высокий процент нормализации диастолической функции миокарда на фоне противоревматической терапии,

проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели». Таким образом, если взвесить риск и пользу, стоит ли назначать генно-инженерные препараты пациентам с ревматоидным артритом, если в Вашем исследовании не выявлено положительного влияния данной терапии на течение атеросклероза и кальциноза артерий, а также на состояние дислипидемии?

**Е.В. Удачкина:** Глубокоуважаемый Лев Николаевич, большое спасибо за интересный вопрос. По данным литературы хроническая сердечная недостаточность при ревматоидном артрите может ассоциироваться с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, в том числе ишемической болезнью сердца, а также у пациентов с высокой активностью заболевания воспаление может оказывать непосредственное влияние на функцию миокарда. И это два разных процесса: хроническая сердечная недостаточность, обусловленная воспалением в миокарде с вовлечением миоцитов и хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца. Активное лечение ревматоидного артрита и снижение воспаления приводит к улучшению функции миокарда и уменьшению явлений хронической сердечной недостаточности. Пациенты, которые продемонстрировали улучшение диастолической функции миокарда на фоне активного противоревматического лечения, вероятнее всего страдали хронической сердечной недостаточностью, обусловленной воспалительными изменениями в миокарде. У части пациентов диастолическая дисфункция миокарда сохранялась, несмотря на проводимое активное противоревматическое лечение. Это требует отдельного рассмотрения. Возможно, у этих пациентов воспаление было недостаточно подавлено, либо они имели иной генез хронической сердечной недостаточности. В том случае, когда пациент имеет хроническую сердечную недостаточность, связанную с ишемической болезнью сердца, клапанной патологией, ожидать большого эффекта генно-инженерной терапии на функцию миокарда не приходится. В любом случае, наблюдается диссоциация между динамикой хронической сердечной недостаточности, проявления которой уменьшились на фоне противоревматического лечения, и прогрессированием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий. Несмотря на то, что эти процессы несут в себе много общего, они сильно

отличаются друг от друга. Течение атеросклероза – это процесс, пролонгированный во времени. Возможно, он начинается раньше, еще до дебюта ревматоидного артрита. В исследованиях показано, что у пациентов с ревматоидным артритом сердечно-сосудистый риск увеличивается еще за несколько лет до дебюта заболевания. Таким образом, начальные стадии атеросклероза (жировые пятна и полосы), которые не выявляются при обычном обследовании, в дебюте ревматоидного артрита мы могли пропустить. А в дальнейшем произошло прогрессирование этих изменений до образования атеросклеротической бляшки.

В отношении вопроса о необходимости назначения генно-инженерных препаратов. Я считаю, что у больных ревматоидным артритом с высокой активностью заболевания необходимо проводить интенсивную противоревматическую терапию и добиваться максимального снижения воспаления. Как показали результаты нашего исследования и данные литературы, независимыми предикторами прогрессирования атеросклероза сонных артерий является средний уровень С-реактивного белка за 18 месяцев. Помимо одномоментного снижения уровня С-реактивного белка, требуется учитывать кумулятивную воспалительную нагрузку у конкретного пациента. Таким образом, стратегия раннего назначения терапии очень оправдана. Вероятно, мы не определили достаточно критериев, которые могли бы гарантировать достижение ремиссии атеросклероза и ревматоидного артрита.

**Л.Н. Денисов:** Можно ли задать еще один вопрос?

**Е.Л. Насонов:** Да, очень коротко.

**Л.Н. Денисов:** в Вашем исследовании, вероятно, были пациенты, которые имели сочетание атеросклероза сонных артерий, кальциноза коронарных артерий и хронической сердечной недостаточности. Выявлено ли положительное влияние противоревматической терапии на диастолическую функцию у этих пациентов?

**Е.В. Удачкина:** Пациенты с сочетанием указанных состояний в нашем исследовании были. У части из них на фоне проводимого лечения отмечалось улучшение диастолической функции миокарда. Были пациенты, у которых значимого влияния на функцию миокарда не выявлено. В нашем исследовании мы



выбрали жесткие точки оценки динамики атеросклероза сонных артерий в виде появления новых атеросклеротических бляшек. При появлении новой атеросклеротической бляшки, мы не можем отрицать наличие прогрессирования атеросклероза. Вопрос прогрессирования кальциноза коронарных артерий не столь однозначен. Следует понимать, что мультиспиральная компьютерная томография не дает возможность дифференцировать, в каком слое артерии произошло отложение кальция – в интимае или в медиа. Отложение кальция в интимае артерии, которое ассоциируется с атеросклерозом, тоже процесс неоднозначный. С одной стороны наличие кальциноза коронарных артерий ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска. С другой стороны, при залечивании и стабилизации атеросклеротической бляшки в ней происходит отложение кальция. На мой взгляд, кальциноз коронарных артерий при ревматоидном артрите, заслуживает отдельного внимания и проведения дополнительных исследований. Например, имеется большой пул знаний по корреляции кальциноза коронарных артерий с остеопорозом. Деструкция сустава, наблюдаемая при ревматоидном артрите, также может быть связана с развитием кальциноза артерий.

**Е.Л. Насонов:** Большое спасибо. Я, конечно, никого не ограничиваю, но мне кажется, что мы очень широко обсудили все вопросы. Вопросы Льва Николаевича были исчерпывающими, а Елена Васильевна дала блестящие ответы на них. Я думаю, что у нее еще будет возможность выступить. Давайте двигаться дальше. Хочу предоставить слово научному руководителю, д.м.н. Новиковой Диане Сергеевне.

**Д.С. Новикова:** положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое. Слово предоставляется И.С. Дыдыкиной.

**И.С. Дыдыкина:** Глубокоуважаемые члены диссертационного совета, заключение по первичной экспертизе утверждено директором ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой д.м.н, проф. А.М. Лилой. На заседании ученого совета 17 апреля 2018 года был представлен доклад и сделано соответствующее Заключение. В Заключении говорится, что по итогам обсуждения представляется возможным говорить, что актуальность и степень разработанности темы исследования Е.В.

Удачкиной нова, научна, интересна, конкретное участие автора в получении результатов велико и не вызывает сомнений. Представляет большой интерес теоритическая и практическая значимость исследования, методология исследования полностью отвечает поставленной цели и задачам. Основные положения диссертации доложены на симпозиуме международного общества по изучению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016 г.), ежегодном конгрессе европейского общества кардиологической радиологии (Краков, Польша, 2017 г.), московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017 г.), ежегодных форумах кардиологов и терапевтов (Москва, 2017–2018 гг.), научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – науке» в рамках XVII Всероссийской Школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой (Москва, 2018 г.), российском конгрессе кардиологов (Москва, 2018 г.), IV Евразийском конгрессе ревматологов (награждена дипломом победителя конкурса за лучший научный доклад) (Москва, 2018г.). Не вызывает никаких сомнений степень достоверности полученных данных. Ученый совет рекомендовал диссертацию Е.В. Удачкиной «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» к защите по двум специальностям: ревматология и кардиология. На заседание ученого совета для проведения первичной экспертизы работы приглашались специалисты по кардиологии и ревматологии. В частности в качестве рецензента-кардиолога выступила м.н.с. лаборатории клинической липидологии отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России к.м.н. Марина Юрьевна Зубарева, замечания которой были ею сделаны, автором учтены при окончательной работе над диссертацией. Со стороны ревматологии рецензентом выступила научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой к.м.н. Наталья Викторовна Демидова.

Отзыв Ведущей организации подготовлен Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. В подготовке отзыва принял участие профессор кафедры терапии Института последипломного образования ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава

России доктор медицинских наук Коршунов Николай Иванович. Отзыв обсужден на кафедре терапии и утвержден проректором по научной и инновационной работе, заведующим кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии доктором медицинских наук, профессором Барановым Андреем Анатольевичем. Представленный отзыв высоко позитивный, вопросов и замечаний не содержит.

Поступили отзывы на автореферат от Мясоедовой Светланы Евгеньевны, доктора медицинских наук, заведующей кафедрой терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Балахоновой Татьяны Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника, руководителя группы сосудистых исследований Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Меньшиковой Ларисы Васильевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Заводовского Бориса Валерьевича, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

**Е.Л. Насонов:** Хорошо, спасибо Ирина Степановна. Теперь хочу предоставить слово официальному оппоненту профессору Князевой Ларисе Александровне. Пожалуйста, Лариса Александровна.

**Л.А. Князева:** зачитывает свой отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний нет. Имеется непринципиальное замечание к очень детальной формулировке выводов работы. При рецензировании работы возникло несколько вопросов. Первый вопрос, в настоящее время общеизвестен и доказан факт влияния факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет) и активного воспаления на прогрессирование атеросклероза артериального русла. В чем заключается принципиальная новизна Вашего исследования?

**Е.В. Удачкина:** Принципиальной новизной нашего исследования является то, что в него были включены пациенты с ранним ревматоидным артритом, которые ранее не получали терапию базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Таким образом, у нас появилась возможность оценить динамику этих состояний (атеросклероз и кальциноз артерий) исходно на чистом фоне. Работ с подобным дизайном ранее не проводилось. Имеются работы по изучению атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом, в том числе и на его ранних стадиях. Однако, в дизайне этих исследований либо не предусматривалось отбора пациентов только с ранним ревматоидным артритом, либо пациенты получали различные виды противоревматической терапии. В связи с этим результаты, полученные в данных исследованиях, могут подвергаться критическим замечаниям. В нашем исследовании пациенты получали стандартизованное противоревматическое лечение. Уже на ранней стадии ревматоидного артрита пациенты находились под наблюдением ревматологов и кардиологов, проводился достаточно интенсивный контроль активности заболевания.

**Л.А. Князева:** Второй вопрос. Вы указываете на различные режимы базисной противоревматической терапии (метотрексат, метотрексат + ингибитор ФНО-альфа, метотрексан + абатацепт), примененные в лечении обследованных больных с ранним ревматоидным артритом; были ли определены различия в воздействии на сосудистую стенку в зависимости от использованной терапии?

**Е.В. Удачкина:** Нами не выявлено различий в динамике состояния сосудистой стенки (атеросклероз сонных и кальциноз коронарных артерий) в

зависимости от вида противоревматической терапии (монотерапия метотрексатом или комбинированная терапия метотрексат + генно-инженерный препарат) нами не выявлено. Анализ влияния генно-инженерных препаратов по подгруппам мы не проводили, так как это не входило в цели нашего исследования. Мы руководствовались идеей, будет ли активная терапия ревматоидного артрита согласно стратегии «лечение до достижения цели» снижать сердечно-сосудистый риск и прогрессирование атеросклероза и кальциноза сосудов.

*Л.А. Князева:* Третий вопрос. Во втором выводе Вы указываете на прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий при ревматоидном артрите. Уточните, в каких группах больных, с наличием каких факторов сердечно-сосудистого риска выявлены данные изменения.

*Е.В. Удачкина:* Появление новых случаев атеросклероза сонных артерий коррелировало с исходной толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, уровнем систолического и диастолического артериального давления. Появление новых случаев кальциноза коронарных артерий ассоциировалось с более низким исходным уровнем общего холестерина.

*Л.А. Князева:* Спасибо. Я перехожу к последнему пункту своего отзыва. Диссертация Удачкиной Елены Васильевны на тему «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий», выполненная под руководством доктора медицинских наук Новиковой Дианы Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению важной научной проблемы профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и кальциноза артерий у больных ранним РА. В ходе исследования Е.В. Удачкиной продемонстрирована высокая частота атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий уже в дебюте РА и быстрое прогрессирование этих изменений, не смотря на проведение активного противовоспалительного лечения. Полученные результаты сопоставлены с данными в общей популяции. Проанализировано влияние кумулятивного воспаления, влияния ремиссии РА по шкале DAS28 и вида противоревматической терапии на течение атеросклероза и кальциноза артерий. Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет. По

актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая работа соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 14.01.05 – «Кардиология».

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое Лариса Александровна! Хочу предоставить слово М.В. Ежову.

**М.В. Ежов:** зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации Е.В. Удачкиной нет. В качестве непринципиального замечания, можно отметить достаточно объемные выводы работы. Диссертационная работа Удачкиной Елены Васильевны на тему «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий», выполненная под руководством доктора медицинских наук Новиковой Дианы Сергеевны, является законченным научным трудом, имеющим значение для развития ревматологии, кардиологии и в целом терапевтической отрасли. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты. По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа Е.В. Удачкиной соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени

кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 14.01.05 – «Кардиология».

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое Марат Владиславович! Очень важно Ваше мнение и не формальный анализ работы. Предложения и высказанные точки зрения. Мы переходим к выступлениям. Кто хотел бы выступить? Да, пожалуйста, Дмитрий Александрович!

**Д.А. Затейщиков:** Глубокоуважаемый председатель и члены диссертационного совета. Есть несколько моментов, на которые стоит обратить внимание. На мой взгляд, в работе показаны интересные вещи. С одной стороны, в настоящее время, например в Канаде, факт обнаружения кальциноза коронарных артерий является показанием к назначению статинов. С другой стороны, пример из моей ежедневной практики: молодой человек 35 лет, со стертой клиникой, без выразительных факторов риска. Поступил с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром», который был далее отвергнут, тропонин отрицательный, коронарного кальциноза не выявлено. При коронарографии выявлена субтотальная окклюзия проксимальной части передней межжелудочковой артерии, проведена ангиопластика со стентированием. Так или иначе, это означает, что есть несколько фенотипов атеросклероза, и один из них – воспалительный фенотип. Однако, очевидно, что воспаление, которое развивается при острых заболеваниях, таких как грипп, совсем не то же самое, что воспаление, развивающееся при системных заболеваниях. Так или иначе, скорее всего мы придем к тому, что после слова «атеросклероз» в диагнозе мы будем писать «при сахарном диабете», «у женщин в постменопаузе». Это имеет смысл лишь для того, чтобы дифференцированно подходить к лечению таких пациентов. По поводу исследования TRACE-RA, если кто-то сможет провести набор большего количества пациентов или продолжить наблюдение, вероятно мы получим какие-то данные о том, обладают ли статины каким-то эффектом у данной категории больных, так как статины кроме всего – это еще и мощный противовоспалительный агент. Проблема атеросклероза – это еще и проблема экстремально выраженного снижения уровня холестерина, для того чтобы воздействовать на бляшку. В этой связи очень интересно, получится ли что-то сделать с новым классом гиполипидемических препаратов, так называемыми

ингибиторами PCSK9. Так или иначе, это все будущее, основы которого заложены сегодня. И все эти мысли приходят в тот, момент, когда читаешь работу Е.В. Удачкиной. Критиковали выводы за их объем. С одной стороны, он, наверное, чуть больше принятого. Но с другой стороны, скажу откровенно, мне это очень удобно. Прочитаешь выводы и все понятно. Пусть они будут длинными, но дальше многие вещи уже можно не читать, потому что все резюме выдано в этом виде. Поэтому, насколько это является недостатком? Я бы не рискнул сделать такое замечание. Тем не менее, еще раз подчеркну, работа настолько интересная, настолько много она дает новых мыслей на эту тему. Я целиком поддерживаю эту работу и призываю голосовать за нее. Спасибо за возможность о ней узнать. Спасибо!

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое Дмитрий Александрович! Пожалуйста, Алла Блаловна!

**А.Б. Хадзегова:** Я, честно говоря, выступаю не потому что надо это делать, а потому что хочу эту сделать. У меня первый вопрос. Почему Вы вторая, а не первая защищаетесь сегодня? По логике Вы должны были быть первой.

**И.С. Дыдыкина:** Это сделано потому, что профессор Андрей Петрович Ребров – оппонент по диссертации И.Г. Кирилловой, уезжает на конференцию и просил нас отпустить его сразу после первой защиты.

**А.Б. Хадзегова:** Так как если бы не первая диссертация, у Вас были бы другие вопросы или вопросов не было бы вообще. Что касается работы Е.В. Удачкиной, исследование прекрасно методологически проведено. Результат исследования зависит от метода исследования и насколько это четко проведено. Поэтому, все сделано прекрасно. Второе, Вы очень четко разложили кому и какие исследования нужны. Так как сегодня атеросклеротическая бляшка в сонных артериях – это очень важный фактор сердечно-сосудистых осложнений. Если мы посмотрим обновленные рекомендации по артериальной гипертензии, то толщина комплекса интима-медиа не рассматривается как маркер поражения органов мишеней. Но наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях – это очень высокий сердечно-сосудистый риск. Это приравнено к ассоциированным состояниям, как и облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. И это очень важный вопрос кому мы должны проводить ультразвуковое



исследование сонных артерий. В этом отношении очень важно иметь алгоритм обследования, в том числе у больных ревматоидным артритом. Так как у Вас 62% пациентов с ревматоидным артритом страдают артериальной гипертензией. И статинотерапия у них будет идти ни как у пациентов с ревматоидным артритом, а как у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. Конечно буду голосовать «За». Прекрасная работа. Это надо продолжить. Спасибо!

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое! Пожалуйста, Татьяна Валентиновна!

**Т.В. Попкова:** Я очень коротко. Помимо того, что получены очень интересные научные данные, мне очень imponируют практические рекомендации, которые прописаны в этом автореферате, и важны для реальной клинической практике. Не так давно вышли Европейские рекомендации по дислипидемии. В этих рекомендациях очень коротко прописано про аутоиммунные заболевания. Про то, что системная красная волчанка и ревматоидный артрит имеют повышенный сердечно-сосудистый риск, и что у этой категории пациентов необходимо проводить статинотерапию. Но в отличие от общей популяции, целевые уровни липидов не известны. Это говорит о том, что данный вопрос требует дальнейшего изучения. Показанное в данной диссертации прогрессирование атеросклероза заставляет дальше изучать механизмы его развития, какие моменты мы недорабатываем. Если говорить о фенотипах атеросклероза, то в качестве примера можно привести клинический случай пациентки с длительным нелеченным ревматоидным артритом, у которой при ультразвуковом исследовании не было выявлено атеросклероза сонных артерий. В данной диссертации мы видим, какое раннее развитие атеросклероза у пациентов с дебютом ревматоидного артрита. Это все те же фенотипы, которые требуют дальнейшего изучения. Я поддерживаю эту работу.

**Е.Л. Насонов:** Спасибо большое! Пожалуйста, Андрей Викторович Гордеев!

**А.В. Гордеев:** Глубокоуважаемый Евгений Львович, члены диссертационного совета, коллеги. Мне очень понравилась работа. Я, безусловно, буду ее поддерживать, к чему призываю всех членов диссертационного совета. Я слышал выступление наших уважаемых кардиологов, которых мы знаем не только как

ученых, но встречались в палатах, на лекциях и конференциях. Мне бы хотелось немного порассуждать скорее как ревматологу. Елена Васильевна, у вас получилась очень четкая, честная работа. Больше всего в этой работе мне импонируют те слова, которые обозначают «не получено», «не выявлено», «не доказано». И перед этим стоит, то чем занимаемся мы – «СРБ», «СОЭ», «DAS28», «длительность», «ранний», «T2T». Ваше исследование дает возможность еще раз задуматься, все ли так прямолинейно. Сначала атеросклероз со статинами, потом воспаление, потом и то и другое вместе взятое. А по большому счету, воз и ныне там. Не можем мы остановить ни события, ни прогрессирование. Как бы мы активно не лечили собственно воспаление под названием «Ревматоидное» и дислипидемию. Я думаю, что механизмы этих двух процессов намного сложнее. И поэтому, отталкиваясь от результатов Ваших работ, мне бы хотелось услышать Ваше компетентное мнение: атеросклероз – это клиническое проявление воспаления или нечто иное. И второй вопрос, упорство в достижении цели и достижении ремиссии – это гарантия борьбы с ревматоидным артритом и коморбидными состояниями? Спасибо Вам за блестящую работу, а Диане Сергеевне за блестящее руководство. Я буду поддерживать данную работу.

**Е.Л. Насонов:** Я думаю, мы сейчас предоставим заключительное слово Елене Васильевне, чтобы она ответила на вопрос. Он философский, для большой конференции. Перед этим я сделаю небольшое заключение. Обе работы очень хорошие. Я очень рад, что те усилия, которые многие сотрудники нашего института приложили к созданию ревмокардиологии, не прошли даром. И мы сейчас действительно имеем ревмокардиологию, как и эндокринологи и кардиологи имеют свои приоритеты, связанные с сахарным диабетом. Дмитрий Александрович, конечно, Вы абсолютно правы. Наличие субтипов не вызывает сомнений у тех кто занимается ревматологией. Даже остеоартрит имеет десять субтипов, что же нам говорить по поводу атеросклероза. Я могу назвать примерно около 20 полиморфизмов, которые связаны с атеросклерозом. Это геномика и полномасштабный скрининг генома. Очевидно, что атеросклероз является абсолютно гетерогенным заболеванием. Есть воспалительный субтип. В качестве примера хочу привести данные. Недавно была опубликована работа, в которой

еализована эта концепция «чем лечить и до какой цели». В этой работе было показано, что абсолютно не важно чем лечить, если достигается ремиссия, причем ремиссия жесткая, не по DAS28, то частота сердечно-сосудистых осложнений становится сопоставимой с общей популяцией. По поводу статинов не хочу сейчас комментировать, это отдельно. Хочу еще упомянуть исследование CANTOS. Только один пример. В четырех разделах журнала «Nature» это исследование приведено в качестве самого важного достижения человечества за год. Хочу напомнить, что Канакиумаб создавался для лечения ревматоидного артрита. Но компания Novartis не собрала биомаркеры. Иначе мы, возможно, смогли бы увидеть, что, не смотря на отсутствие достаточного снижения активности ревматоидного артрита, сердечно-сосудистых осложнений ни у кого бы не было. Я думаю, что подобно рода защиты по двум специальностям – это чрезвычайно важно для ревматологии и для нашего института. Я очень благодарен нашим оппонентам. Нам надо, чтобы такие встречи были как можно чаще. Пожалуйста, Елена Васильевна, Вам слово.

**Е.В. Удачкина:** Были заданы и обсуждены очень интересные вопросы. В заключении хотелось бы сказать, атеросклероз является актуальной проблемой. Если бы я отвечала исключительно с позиции кардиолога, тогда, скорее всего, сказала, что вероятно атеросклероз в первую очередь связан со старением организма. Однако видя пациентов с системными заболеваниями, я затрудняюсь ответить на этот вопрос. Думаю, что предстоит еще очень много изучить. В отношении вопроса о том, является ли достижение ремиссии гарантом отсутствия прогрессирования поражения артерий. Следует уточнить, по каким критериям мы оцениваем ремиссию. Если мы оцениваем ее по суставному компоненту, это одна ситуация. Либо мы учитываем резидуальное воспаление, которое имеется у многих наших пациентов. Уровень С-реактивного белка у пациентов с ревматоидным артритом редко снижается ниже 2 мг/л. И это является большой проблемой, требующей решения совместно от ревматологов и кардиологов. Большое спасибо всем.

**Е.Л. Насонов:** Последнее что я хочу сказать. Здесь был поднят вопрос по поводу целевого уровня липидов. Следует отметить, что чем ниже уровень общего

холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности у больных ревматоидным артритом, тем выше риск сердечно-сосудистых осложнений. Мы должны понимать, что «липидный парадокс» существует. Недавно было проведено большое исследование. До какого уровня мы должны снижать уровень липидов не понятно.

**Е.Л. Насонов:** Переходим к голосованию. Предлагается избрать в состав счетной комиссии следующих членов диссертационного совета: профессора С.К. Соловьева, д.м.н. В.Н. Амирджанову, профессора Л.П. Ананьеву. Есть другие предложения или возражения?

Нет! Голосуем. Кто «ЗА»? «ПРОТИВ», воздержавшиеся?. Состав счетной комиссии утверждается единогласно.

Приступаем к тайному голосованию.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. В.Н. Амирджановой.

**В.Н. Амирджанова:** Дорогие коллеги, я зачитываю протокол счетной комиссии, которая была избрана диссертационным советом. В состав избранной комиссии вошли (председатель д.м.н В.Н. Амирджанова, члены комиссии: профессор Л.П. Ананьева, профессор С.К. Соловьев). Комиссия была избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Е.В. Удачкиной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в составе 21 человека. В состав нашего диссертационного совета дополнительно с правом решающего голоса было введено три человека. Присутствовало на заседании 18 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 17 (14 чел – дмн специальность 14.01.22 Ревматология, 3 чел – дмн специальность в совете 14.01.05 Кардиология). Роздано бюллетеней 18, не розданных бюллетеней 6. В урне оказалось 18 бюллетеней. Результаты голосования о присуждении ученой степени кандидата медицинских наук Е.В. Удачкиной «ЗА» -18, «ПРОТИВ» – 0, недействительных бюллетеней нет. Спасибо.

**Е.Л. Насонов:** Мы должны утвердить протокол счетной комиссии. Кто – «ЗА»? Кто – «ПРОТИВ»? Кто воздержался? Принято единогласно, все проголосовали «ЗА» присуждение ученой степени кандидата медицинских наук.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет. Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения. Прошу проголосовать. «ЗА» – 18, «ПРОТИВ» - нет.

Удачкина Е.В. благодарит членов диссертационного совета за интерес к работе, научного руководителя и коллег за оказанную помощь в ходе выполнения исследования.

Заключение принято открытым голосованием («ЗА» -18 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- установлено, что при раннем ревматоидном артрите до назначения противоревматической терапии наблюдается высокая частота утолщения комплекса интима-медиа (51,4%), атеросклероза сонных (55,4%) и кальциноза коронарных артерий (46%);

- установлено, что проведение дуплексного сканирования сонных артерий и исследование кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии у больных ранним ревматоидным артритом без сердечно-сосудистых заболеваний в 44% случаев приводит к реклассификации сердечно-сосудистого риска;

- выявлено значимое прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА в течение 18 месяцев, несмотря на проведение противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели»;

- показано, что у пациентов с ранним ревматоидным артритом до назначения противоревматической терапии отмечается высокая частота дислипидемии (62,2%) с превалированием изолированной гиперхолестеринемии (50%). Нецелевой уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в 1,6

и в 1,8 раза, соответственно, превышает частоту гиперлипидемии по данным показателям;

- показано, что 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.

- установлено, что предикторами прогрессирования атеросклероза сонных артерий является кумулятивная воспалительная нагрузка, оцененная по уровню СРБ, и более низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности;

- установлено, что выраженность прогрессирования кальциноза коронарных артерий ассоциируется с мужским полом и наличием артериальной гипертензии.

- показано, что достижение ремиссии ревматоидного артрита по шкале DAS28(СОЭ) и вид противоревматической терапии не оказывают значимого влияния на прогрессирование атеросклероза сонных и коронарных артерий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании проспективного наблюдения 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 ревматоидным артритом. 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что на основании полученных результатов выделены факторы, ассоциирующиеся с наличием и прогрессированием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий; сформулированы рекомендации по использованию дуплексного сканирования сонных артерий и исследованию кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной

томографии; продемонстрировано, что для профилактики прогрессирования атеросклероза наряду с достижением ремиссии ревматоидного артрита по шкале DAS28 (СОЭ) необходимо добиваться максимального снижения уровня СРБ.

На основе полученных результатов автором выделены факторы, ассоциирующиеся с наличием и прогрессированием атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, и сформулированы рекомендации по использованию дуплексного сканирования сонных артерий и исследованию кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом. С целью снижения риска развития и прогрессирования атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий у больных ранним РА этой же целью наряду с достижением ремиссии РА по шкале DAS28 (СОЭ) необходимо добиваться максимального снижения уровня СРБ.

Основные результаты данного исследования внедрены и применяются в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и используются для диагностики, лечения и профилактики атеросклероза и кальциноза артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Материалы диссертации используются при проведении лекций и практических занятий для ординаторов и аспирантов.

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.

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 программы SPSS Statistica.

- 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 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 ГР 01200907561 ГЗ 0514-2014-0003).

Личный вклад автора состоит в самостоятельном проведении анализа научной литературы, посвященной исследуемой проблеме. 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.

На заседании 24.05.2019 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в



развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий» 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 Удачкиной Елене Васильевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 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»; 3 – по специальности 14.01.05 – «Кардиология»), участвовавших в заседании, из 24 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против-нет, 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 г.

