

**Заключение членов экспертной комиссии
диссертационного совета при ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
от «10» июля 2015 г.**

На экспертизу представлены диссертация, автореферат, ксероксы публикаций по теме диссертации Бестаева Давида Владимировича.

Диссертация по теме «Клинико-иммунологические и инструментальные аспекты интерстициального поражения легких у больных ревматоидным артритом» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А), и представлена на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович.

Диссертационная работа, посвященная проблеме интерстициального поражения легких (ИПЛ) при ревматоидном артрите (РА) является актуальной в связи с его влиянием на качество жизни и прогноз больных.

ИПЛ является одним из наиболее частых внесуставных проявлений РА. Развитие ИПЛ у больных РА было ассоциировано с основным иммунопатологическим процессом: позитивностью по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (у 87% пациентов) и с клинической активностью. Среди больных РА с ИПЛ оказалось большое число курильщиков (63%), лиц с перенесенными бронхолегочными заболеваниями (9,7%), наличием подкожных ревматоидных узелков (23%) и с началом РА после 50 лет.

Исследование легких методом компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) выявило интерстициальные изменения легких у 73% пациентов РА, при этом у 23% больных с длительностью РА до 3-х лет.

Снижение диффузионной способности (ДСЛ) легких встречалось в 95% случаев, в том числе – у 27% изолированное от других параметров ФВД.

Снижение величины ДСЛ у больных РА с ИПЛ ассоциировалось с позитивностью по АЦЦП. Выявлена обратная зависимость величины ДСЛ от степени активности РА ($r = -0,56$; $p < 0,001$). Изучение взаимосвязей длительности РА и показателей ФВД выявило корреляции с ДСЛ ($r = -0,35$; $p < 0,05$), ОЕЛ ($r = -0,46$; $p < 0,002$).

У пациентов РА с ИПЛ выявлена отрицательная корреляция форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ДСЛ, общей емкости легких (ОЕЛ) с распространенностью компьютерно-томографических (КТ) изменений легких – (соответственно $r = -0,29$, $p < 0,05$; $r = -0,45$, $p < 0,05$; $r = -0,43$, $p < 0,05$).

КТ исследование легких у больных РА с ИПЛ проявлялось признаком «матового стекла» у 31% больных, сочетанием различных КТ – признаков фиброза легких у 59%, а также с «сотовой» перестройкой легочной ткани у 10% пациентов. Пациенты РА с ИПЛ с КТ – картиной «матового стекла» оказались высокопозитивными по уровню АЦЦП, ревматоидному фактору (РФ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ). Симптом «матового стекла» ассоциировался с высоким индексом DAS 28 и поражением нижних базальных сегментов.

Динамика изменений рентгено-томографической картины у пациентов РА с ИПЛ с КТ признаком «матовое стекло» оказалась связана с эффективностью проводимой противовоспалительной терапии. У 15 (72%) больных обнаружилась положительная динамика КТ изменений легких - при «хорошем» эффекте терапии по критериям EULAR, у 3 (14%) - отрицательная динамика («неэффективность» терапии), у 3 (14%) - отсутствие динамики («удовлетворительный» эффект терапии).

У пациентов РА с ИПЛ не выявлено взаимосвязи между динамикой КТ изменений легких и деструктивных процессов в суставах, что свидетельствует о специфике иммунопатогенетических механизмов повреждения легочной ткани и суставов.

У больных РА с ИПЛ обнаружались высокие уровни интерферона гамма (ИФН γ), интерлейкина (ИЛ) 10, RANTES и более низкий

васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР). При РА с ИПЛ выявлено преобладание Th2 иммунного ответа. Обнаружена гиперпродукция Th2 цитокинов - ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10. Выявлена обратная корреляция АЦЦП с концентрацией ИЛ4. Показана роль ИФН γ как перспективного диагностического и прогностического биомаркера фиброзирования легких у больных РА с ИПЛ.

Установлено достоверное негативное воздействие ИПЛ при РА на качество жизни (КЖ) пациентов. Выделены больные с ИПЛ с наибольшим снижением КЖ (пациенты с КТ-картиной «сотового легкого»).

Таким образом, в диссертационной работе получены новые данные, расширяющие представления о патогенезе интерстициального поражения легких у больных с РА, согласно которым ключевым компонентом развития ИПЛ у большинства больных РА является выработка антител к циклическим цитруллинированным белкам. Этот процесс сопровождается гиперпродукцией Th 2 цитокинов - ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 10, обладающих «профиброзным» действием. Триггером данного процесса выступает курение.

Установлено, что развитие ИПЛ у больных РА связано с основным иммунопатологическим процессом: позитивностью по АЦЦП и клинической активностью заболевания. Другими факторами, ассоциированными с развитием ИПЛ при РА являются: табакокурение, дебют РА после 50 лет, перенесенные бронхолегочные заболевания.

Разработана оригинальная система оценки активности и мониторинга иммуновоспалительного процесса в легких больных РА, основанная на комплексном анализе результатов компьютерной томографии высокого разрешения легких, исследования диффузионной способности легких и клинико-иммунологического статуса.

Предложена прогностическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью определить индивидуальный риск развития ранних интерстициальных изменений в легких у больных РА.

Положения, выносимые на защиту

1. ИПЛ является внесуставным проявлением РА и у большинства больных ассоциируется с серопозитивностью по АЦЦП.
2. КТ признак «матового стекла» у больных РА с ИПЛ ассоциируется с активностью иммуновоспалительного процесса.
3. Исследование диффузионной способности легких у больных РА с ИПЛ в динамике является составляющей комплексной оценки активности иммунопатологического процесса в легких.
4. Результаты исследования цитокинов у пациентов с ИПЛ при РА свидетельствуют о преобладании Th2-зависимого иммунного ответа.

Заключение

На основании экспертизы диссертации Бестаева Д.В. представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа «Интерстициальное поражение легких у больных ревматоидным артритом» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – "Ревматология". В автореферате и материалах публикаций достаточно полно отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предлагаем назначить в качестве оппонентов:

1. **Коршунова Николая Ивановича**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
2. **Авдеева Сергея Николаевича**, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе Федерального государственного

бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России.

3. Кароли Нину Анатольевну, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

член комиссии:



д.м.н., проф. Ананьева Л.П.

член комиссии:



д.м.н., проф. Чичасова Н.В.

член комиссии:



д.м.н., проф. Муравьев Ю.В.