

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

СТЕНОГРАММА

заседания Диссертационного Совета Д001.018.01.
в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 18.05.2018г.

Защита диссертации Комаровой Е.Б.

«Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», представленной
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.22 – ревматология

Москва – 2018 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 Комаровой Елены Борисовны на соискание ученой степени доктора медицинских наук от 18.05.2018г., протокол № 10

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь диссертационного совета, к.м.н.

Е.Л. Насонов

И.С. Дыдыкина

Е.Л. Насонов: Утвержденный состав совета 21 человек, присутствует 17, в том числе докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» 16 человек.

Присутствуют на заседании следующие члены совета:

	ФИО	Научная степень	Шифр специальности
1	Насонов Е.Л., председатель	д.м.н.	14.01.22
2	Дыдыкина И. С., ученый секретарь	к.м.н.	14.01.22
3	Алекберова З.С.		
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	Баранов А.А.	д.м.н.	14.01.22
9	Галушко Е.А.	д.м.н.	14.01.22
10	Гордеев А.В.	д.м.н.	14.01.22
11	Денисов Л.Н.	д.м.н.	14.01.22
12	Жиляев Е.В.	д.м.н.	14.01.22
13	Каратеев Д.Е.	д.м.н.	14.01.22
14	Кузьмина Н.Н.	д.м.н.	14.01.22
15	Попкова Т.В.	д.м.н.	14.01.22
16	Соловьев С.К.	д.м.н.	14.01.22
17	Чичасова Н.В.	д.м.н.	14.01.22

В повестке дня защита диссертации Комаровой Е.Б. на тему «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Ребров Борис Алексеевич, заведующий кафедрой внутренней медицины факультета последиplomного образования Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (91045, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска 1г).

Официальные оппоненты:

Карпов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ангиологии института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России;

Мясоедова Светлана Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии института последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмокардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (заключение составлено и подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета).

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

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

Соискатель Комарова Елена Борисовна, 1975 года рождения, в 1998 г. с отличием окончила «Луганский государственный медицинский университет», по специальности «Лечебное дело». В 2001 г. защитила кандидатскую диссертацию «Изменения бронхиальной проходимости, электролитов крови и иммунного статуса у горняков различных профессиональных групп» в специализированном Ученом совете Института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины (г. Киев) по специальности

пульмонология. Работает доцентом кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (91045, Луганск, ул. 50 лет Оборона Луганска 1г).

Полный текст диссертации Комаровой Е.Б. был размещен на сайте института 31 октября 2017 года. Положительный отзыв научного консультанта и заявление от соискателя с просьбой принять документы к защите поступило 01 декабря 2017 года. В материалах личного дела представлены выписка из протокола комитета по этике, который 17 апреля 2008 г. одобрил научное исследование в рамках докторской диссертации, акт проверки первичной документации. Подтверждено внедрение исследования. 8 декабря 2017 года на заседании диссертационного совета назначена экспертная комиссия в составе членов диссертационного совета: д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н. Гордеева А.В. и д.м.н., проф. Ананьевой Л.П. 02 февраля 2018 года экспертная комиссия представила положительное заключение о полноте изложения текста диссертации в автореферате, в опубликованных работах и о соответствии диссертации искомой степени и заявленной специальности 14.01.22 – ревматология. В качестве официальных оппонентов были рекомендованы Карпов Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела ангиологии института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова; Мясоедова Светлана Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии института последипломного образования; Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», ведущий научный сотрудник лаборатории ревмокардиологии. Оппоненты представили о себе сведения и письменно подтвердили согласие на работу по оппонированию, подготовке отзывов, участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации. В качестве ведущей организации предложено Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ведущая организация также подтвердила свое согласие и предоставила сведения о сотрудниках учреждения, наличии публикаций и компетентности в вопросах,

изучаемых в диссертационном исследовании, в соответствующей сфере исследований.

Диссертация принята к защите 13.02.2018 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, протокол № 1. Объявление о защите размещено 14 февраля 2018 года на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (www.rheumatolog.ru) и 16 февраля 2018 года на сайте ВАКа. Автореферат разослан по основным адресам 09 марта 2018 года и передан членам диссертационного совета для ознакомления с работой. Отзывы официальных оппонентов и ведущей организации получены и размещены на сайте ВАК и сайте института своевременно. Таким образом, представлены все необходимые документы, подтверждающие возможность представления диссертации к защите.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Ирина Степановна. Слово для доклада предоставляется Комаровой Е.Б.

Е.Б. Комарова (излагает основные положения диссертации).

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Елена Борисовна. Пожалуйста, какие вопросы? Профессор Жилиев Евгений Валерьевич.

Е.В. Жилиев: Уважаемая Елена Борисовна, в критериях исключения звучат цифры артериального давления $\geq 140/90$, Вы вообще исключали пациентов с наличием Артериальной гипертензии (АГ) или пациенты с нормальным АД при медикаментозной коррекции могли участвовать в исследовании? Второй вопрос: Большая группа больных получала ГК, наверняка были пациенты, получавшие НПВС, как-то изучалось влияние этих препаратов на уровни ангиотензина, альдостерона? Может накопленная доза НПВС как-то влияла на динамику изменений показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы? Третий вопрос: А сколько пациентов прошли артроскопию и морфологию?

Комарова Е.Б.: Глубокоуважаемый Евгений Валерьевич, спасибо за вопросы. Если диагноз АГ был верифицирован кардиологами, пациент не входил в исследование даже при медикаментозной коррекции. Если при офисном измерении был одноразовый подъем АД до $\geq 140/90$, пациент динамически наблюдался и при повторной фиксации исключался из исследования.

Что касается влияния ГК и НПВС на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, мы старались изучить влияние данных препаратов на изучаемые показатели, однако статистически значимых результатов и устойчивых корреляций не было получено. Мы это связываем с приемом НПВС «по требованию», и пациенты не всегда точно фиксировали дозу и

длительность приема препарата. Дозу ГК в течение исследования согласно дизайну мы не меняли.

Артроскопию коленного сустава и биопсию синовии было выполнено 33 пациентам, которые равномерно были распределены в исследуемые группы 16 и 17 человек.

Е.Л. Насонов: Спасибо, профессор Земфира Садуллаевна Алекберова, пожалуйста.

З.С. Алекберова: Уважаемая Елена Борисовна, мне ваша работа импонирует, потому что, будучи аспиранткой 50 лет назад, мне дана была тема, посвященная ренин-альдостероновой системе, выполнялась она в институте биохимии. Очень приятно, что эта тема фигурирует уже 50 лет и сейчас рассматривается на новом уровне, и вы представляете эти данные. У меня к вам такой вопрос: Вы шесть раз говорите «впервые, впервые, впервые...» какое же положение на ваш взгляд самое важное, отличающиеся научной новизной? Следующий вопрос: Я посмотрела у вас публикации заканчиваются 2015г, почему? Что снизился интерес к этой теме?

Комарова Е.Б.: Спасибо за вопросы, глубокоуважаемая Земфира Садуллаевна, я помню Ваши правильные замечания на предварительном представлении нашей работы. Мы считаем, что впервые в нашей работе доказаны ангиогенные свойства ангиотензина II при гиперваскуляризации синовии, и эффекты пролиферации в синовии у альдостерона у больных ревматоидным артритом. Конечно, пролиферирующие свойства альдостерона доказаны уже в кардиологической и нефрологической практике, последние работы, которые мы встречали посвящены данным свойствам альдостерона при ХОБЛ, гинекологи изучают эти свойства при лейомиоме матки. Но именно пролиферативно-деструктивные эффекты альдостерона в синовии мы показываем впервые.

Относительно публикаций, работа была готова в 2014г, но по независящим от нас обстоятельствам, пришлось пересматривать требования к работе и с 2015г мы публиковались в российских журналах, рекомендованных ВАК, публикации за 2016-2017г представлены в «Современной ревматологии» и «Научно-практической ревматологии».

Е.Л. Насонов: Спасибо. Пожалуйста, Татьяна Валентиновна Попкова.

Т.В. Попкова: Уважаемая Елена Борисовна, мои вопросы перекликаются с Евгением Валерьевичем, я знакома с вашими работами, неоднократно их рецензировала. У вас был слайд по шкалам СС риска, шкалы и SCORE ,и PROCAM подразумевают учет параметров АД, курение, липидный спектр крови. Если вы исключали повышение АД, за счет каких показателей у вас был высокий показатель СС риска?

Комарова Е.Б.: Глубокоуважаемая Татьяна Валентиновна. спасибо за вопрос. У нас не было градации высокого СС риска по исследуемым шкалам, у нас были получены значения в пределах повышенного СС риска, что было значительно выше значений контрольной группы. У всех обследованных больных была выявлена дислипидемия (повышение холестерина и индекса атерогенности, снижение ЛПВП) за счет чего и были получены данные показатели СС риска.

Е.Л. Насонов: Так, хорошо. Кто еще хочет задать вопросы? Да, пожалуйста, профессор Гордеев Андрей Викторович.

А.В. Гордеев: Прекрасная работа, все, что касается изучения факторов, не являющихся специфическими для ревматоидного артрита интересно. Я хотел бы задать вопрос, деля на группы I и II, вы это убедительно показали, чем отличалась группа с преимущественно высоким уровнем ангиотензина II от группы с высоким уровнем альдостерона? Ведь мы знаем, что высокий уровень ангиотензина II ведет к высокому уровню альдостерона. Спасибо.

Комарова Е.Б.: Глубокоуважаемый Андрей Викторович, спасибо за вопрос. При разделении на основные группы мы сравнивали их по многим показателям, достоверное отличие было только по длительности заболевания, так в группе с преимущественно высоким уровнем ангиотензина II в крови преобладали пациенты с длительностью РА до 2-х лет, а в группе с преимущественно высоким уровнем альдостерона РА имел более длительное течение, как бы альдостерон «запаздывал». Конечно были больные с высоким уровнем и ангиотензина и альдостерона, тогда мы брали коэффициент отношения уровня показателя к референтной норме, и увеличение его более чем в 2 раза давало нам возможность включить его в одну из выделенных групп.

А.В. Гордеев: Я правильно Вас понял, что длительность течения РА стимулирует гиперсекрецию альдостерона? Без ангиотензина II? Или какие-то другие факторы влияют на это?

Комарова Е.Б.: Повышение альдостерона при низком уровне ангиотензина II, на наш взгляд связано с феноменом «выскальзывания». Каких-то других факторов влияющих на гиперсекрецию альдостерона при длительном течении РА в нашем исследовании не было установлено.

Е.Л. Насонов: Хорошо, Вы удовлетворены?

А.В. Гордеев: Вполне.

Е.Л. Насонов: Спасибо. Так еще есть вопросы, да, пожалуйста, Ананьева Лидия Петровна.

Л.П. Ананьева: Уважаемая Елена Борисовна, были ли у вас больные с системными проявлениями РА, какой-нибудь сосудистой патологии,

коморбидными инфекциями? И в частности, не смотрели ли вы такой простой показатель как СКФ, не менялся ли он у вас?

Комарова Е.Б.: Глубокоуважаемая Лидия Петровна, благодарю за вопросы. Очень интересный для нас вопрос.

Мы исключали наличие висцеральных проявлений РА согласно классификации Российской Ассоциации Ревматологов, 2007г: Кожный васкулит, Нейропатия, Плеврит, Перикардит, Сухой синдром, Поражение глаз, Легочной фиброз. Кроме ревматоидных узелков, 7 человек были включены в исследование с наличием ревматоидных узелков. Наличие любой инфекции было критерием исключения.

Что касается исследования СКФ, как раз сейчас на кафедре ведется работа по изучению данного показателя.

Е.Л. Насонов: Спасибо. Я думаю достаточно вопросов. Еще будет возможность задать во время обсуждения, возникшие дополнительные вопросы. Сейчас у нас будет небольшой технический перерыв, в течение которого будут розданы проекты заключения диссертационного совета по диссертации Комаровой Елены Борисовны.

Объявляется технический перерыв.

Слово предоставляется научному консультанту соискателя доктору медицинских наук, профессору, Реброву Борису Алексеевичу.

Б.А Ребров: положительно характеризует диссертанта (отзыв прилагается).

Е.Л. Насонов: Большое спасибо, Борис Алексеевич. Пожалуйста, Ирина Степановна, вам слово.

И.С. Дыдыкина: Глубокоуважаемый Евгений Львович, члены Диссертационного совета, в совет представлен заключение о первичной экспертизе диссертационной работы, которая состоялась в Государственном учреждении Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики 17.05.2017г на межкафедральной конференции, присутствовали 14 человек. В заключении первичной экспертизе, составленном согласно требованиям ВАК Российской Федерации содержатся все разделы, которые требуются для принятия и обсуждения заключения, а именно конкретное участие автора в получении результатов диссертации, связь с научно-исследовательскими работами университета, новизна, практическая значимость, внедрение результатов работы, апробация их на серьезных украинских мероприятиях и конгрессах, и соответственно после 2015г на Российских и Европейских мероприятиях. Решение принято единогласно, документ подписан.

В соответствии с Положением ВАК в диссертационный совет представлен положительный отзыв ведущей организации – Федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в котором тщательно и подробно анализируется исследование. Заключение подписано Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета. В отзыве указано, что диссертация Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» является законченной научно-квалификационной работой. На основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором разработан принципиально новый научно-обоснованный подход в ревматологии, рассматривающий изучение активности и последующую дифференцированную коррекцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как важный этап ведения больных ревматоидным артритом (РА), существенно влияющий на течение заболевания. Автором впервые установлено, что с увеличением длительности РА уровень ангиотензина II в крови уменьшается, а концентрация альдостерона в крови возрастает. Показано, что у пациентов с высокой степенью активности РА возрастает уровень ангиотензина II в крови, а у высокопозитивных по антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) больных увеличивается уровень ангиотензина II и альдостерона в крови. Впервые установлено, что высокий уровень ангиотензина II в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции при РА, а также выраженность воспалительного процесса. При этом высокий уровень альдостерона в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных. Впервые отмечено, что с увеличением длительности РА, наличием высокопозитивности по АЦЦП у больных увеличивается концентрация фактора роста фибробластов (FGF) в крови. Впервые с помощью артроскопии показана принципиальная важность разделения больных по длительности заболевания менее и более 2 лет. При этом установлена зависимость макроскопических и микроскопических признаков воспалительной гиперплазии и ангиогенеза синовиальной оболочки от уровня

АЦЦП и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Впервые установлено, что включение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в комплексную терапию РА улучшает показатели клинического состояния здоровья пациента и воспалительных реакций, снижает интенсивность ангиогенеза и активность заболевания, улучшает эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса. Впервые показано, что применение антагониста минералокортикоидных рецепторов в комплексной терапии РА улучшает показатели воспалительных реакций, ЭД, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания. Впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и АМР уменьшать ангиогенные, воспалительные, пролиферативные и фиброзные процессы в синовиальной оболочке у больных РА.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 года № 335, в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Соискатель имеет более 60 печатных работ по теме диссертации, в том числе 15 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, 5 публикации в международных научных изданиях. Ссылки на опубликованные работы достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

На автореферат диссертации поступило три положительных отзыва от Заводовского Бориса Валерьевича, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского»; Марусенко Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»; Мазурова Вадима Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения. Замечания и вопросы отсутствуют.

Е.Л. Насонов: Хорошо, спасибо большое, Ирина Степановна. А сейчас слово предоставляется официальному оппоненту профессору Карпову Юрию Александровичу, доктору медицинских наук, профессору, Пожалуйста!

Ю.А. Карпов: Глубокоуважаемый Евгений Львович, глубокоуважаемые члены ученого совета, несколько слов вступления. Работа уже вызывает интерес, когда понимаешь, что рассматривается блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных РА без артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. И посмотрев более детально работу, ссылки, имеющиеся на аналогичные исследования в PubMed, я понял, что работа действительно заслуживает внимания со стороны ревматологов. Ведь кроме снижения локального воспалительного процесса в суставе, доказанного визуализирующими методами, интересно посмотреть, а насколько это позволит снизить инвалидизацию. С моей точки зрения очень интересный момент тканевая форма ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ведь мы кардиологи сначала только исследовали ренин-ангиотензин-альдостероновую систему системно, потом мы поняли, что огромное значение имеет локальная ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и мы изучаем это сейчас в крупных сосудах, сердце, почках. У больных, у которых высокая активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеют более тяжелое течение и высокий сердечно-сосудистый риск. И у больных РА наверняка увеличение активности локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а затем и системной, ведет к тяжести поражения сустава. И как раз этот подход мне кажется принципиально новым и важным в этой работе.

Оппонент зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации Комаровой Е.Б. нет. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной исследованию роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе РА и разработке персонализированной комплексной терапии РА с применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой

сиситемы, что позволит повысить эффективность лечения и снизить развитие коморбидной патологии.

По объему выполненного исследования, его актуальности, 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, с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Е.Л. Насонов: Спасибо большое. Пожалуйста, официальный оппонент Мясоедова Светлана Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор.

С.Е. Мясоедова: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). Принципиальных замечаний по диссертации Комаровой Елены Борисовны нет. Диссертационная работа «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» выполнена на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему проведенных исследований, актуальности темы, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет, однако при изучении работы возникли следующие вопросы: 1. Как изменилась потребность в симптоматической противовоспалительной терапии (НПВС, ГК) в группе пациентов, получавших рамиприл или верошпирон? 2. Какова динамика внесуставных (системных) проявлений на фоне комплексной терапии?

Е.Л. Насонов: Спасибо. Пожалуйста, ответьте.

Е.Б. Комарова: Глубокоуважаемая Светлана Евгеньевна, спасибо за интерес проявленный к нашей работе, за анализ диссертации. Мы изучали динамику потребности НПВП и ГК после лечения в исследуемых группах, однако статистически значимых данных и устойчивых корреляций получено не было. Возможно, это связано с применением НПВС «по требованию», пациенты не всегда фиксировали дозу и длительность приема НПВС. Доза ГК не менялась

первые 6 мес, а затем снижалась только при положительной динамике DAS28, полной отмены ГК в течении 12 мес не было предусмотрено дизайном исследования.

Что касается динамики системных проявлений, в исследование не включались пациенты имеющие внесуставные проявления РА согласно Российской классификации принятой в 2007 г на пленуме Ассоциации Ревматологов РФ: кожный васкулит, нейропатия, плеврит, перикардит, сухой синдром (синдром Шегрена), поражение глаз, легочной фиброз. Единственное, у нас были 7 человек с ревматоидными узелками, динамику этих проявлений мы не учитывали в нашем исследовании. Следует отметить, что у 4-х больных за время исследования развилась гипертоническая болезнь (верифицированная кардиологами) и они были исключены из исследования.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое, Светлана Евгеньевна. Следующий оппонент Новикова Диана Сергеевна, доктор медицинских наук.

Д.С. Новикова: зачитывает отзыв (отзыв прилагается к стенограмме). В заключении сделан вывод, о том, что диссертация Комаровой Елены Борисовны на тему: «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», которая посвящена исследованию роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе РА и разработке персонализации комплексной терапии РА с применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. Основные научные положения и выводы аргументированы, обоснованы и достоверны. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Принципиальных замечаний с точки зрения методики выполнения диссертации, статистической обработки материалов, обоснования выводов и практических рекомендаций нет. Вопросы, возникшие по ходу прочтения работы, носят дискуссионный характер и отражают интерес к проблеме. Считаю необходимым дать дополнительный комментарий о том, как конкретно усовершенствована диагностика РА на основании проведенного исследования. Данный пункт никоим образом не влияет на общую очень высокую оценку оппонируемой диссертации и подчеркивает ее

направленность на решение наиболее глубоких и сложных вопросов терапии аутоиммунных заболеваний.

Вопросы: Как проводилось исключение «маскированной» АГ (повышение АД в ночные часы)? Известно, что для больных РА характерны неблагоприятные суточные профили АД (нон-диппер, найт-пикер). У больных РА, уже на ранних стадиях заболевания отмечается высокая частота клинической и субклинической хронической сердечной недостаточности, субклинического атеросклероза, что также могло повлиять на уровень изучаемых показателей активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы? Как исключались данные состояния? Как длительно пациенты принимали НПВП, ГК и стабильную базисную терапию до включения в исследование? Если пациенты в начале исследования были с высокой активностью заболевания, то проводилась ли коррекция базисной терапии в течение года? Продолжали ли пациенты принимать НПВП? Оценивалась ли динамика АД, повышения уровня калия более 6 ммоль/л, уровня мочевой кислоты на фоне терапии ингибиторами АПФ и АМКР? Проводилось ли построение многофакторной модели прогрессирования РА в зависимости от исходной активности, тяжести заболевания, уровня и АЦПП, АПФ, АД?

Е.Б. Комарова: Глубокоуважаемая Диана Сергеевна, мы благодарны Вам за подробный и тщательный анализ нашей работы, за интересные вопросы и предоставленную возможность общаться с Вами онлайн.

Маскированная гипертензия определяется как Артериальная гипертония не регистрируемая при офисном измерении, но возникающая в других условиях. Чаще всего это «гипертония белого халата», исключаемая при повторных, рутинных измерениях. В соответствии с ведущим руководством (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) основным методом диагностики артериальной гипертонии является офисное измерение АД и лишь при его превышении следует дальнейший диагностический алгоритм. РА не является показанием для суточного мониторинга АД. Изучение «маскированной», «субклинической», «пре-гипертонии» АГ, безусловно, важно и интересно, однако это не входило в задачи данного исследования. Возможно, это станет предметом дальнейшей работы коллектива нашей кафедры.

Согласно с Европейским Руководством по сердечной недостаточности, она определяется по фракции выброса левого желудочка (систолическая дисфункция). При гипертрофии ЛЖ (и др.) и нормальной фракции выброса (диастолическая дисфункция) определяется по уровню предсердного натрийуретического пептида – BNP, proBNP. В нашем исследовании наличие инструментальных (снижение функции выброса левого желудочка при ЭхоКГ, патологические изменения ЭКГ) и/или клинических признаков сердечной недостаточности являлось критериями исключения. Субклинический

атеросклероз исключался с помощью ультразвукографии брахецефальных артерий, а именно измерения толщины комплекс-интима медиа (КИМ). Повышение толщины КИМ более 0,9 мм было критерием исключения из нашего исследования.

Пациенты были с разным периодом приема базисной терапии, учитывая диапазон длительности РА (некоторым впервые был верифицирован диагноз и назначена базисная терапия), однако она должна была быть стабильна в течении 3-х месяцев до включения в исследование, и группы исследования были ранжированы по данному признаку. Базисная терапия не менялась до конца исследования, если была высокая активность РА, то проводилась коррекция доз ГК и применялись НПВП «по требованию».

Пациенты являлись на контрольный визит через 1, 3, 6 и 12 мес. На каждом визите было полное клиничко-лабораторное обследование (включая измерение АД, уровень мочевой кислоты и уровень K^+), при необходимости инструментальное обследование, и получали исследуемый препарат для дальнейшего приема. У 5 пациентов, получавших спиринолактон, была установлена стойкая гиперкалиемия, препарат был отменен и пациенты исключены из дальнейшего исследования.

Многофакторной модели прогрессирования РА в зависимости от исходной активности, тяжести заболевания, уровня и АЦПП, АПФ, АД не проводилось. Влияние активности и тяжести заболевания, уровня АЦПП на прогрессирование РА уже широко изучены и достаточно освещены в литературе, поэтому нами был использован многофакторный (ANOVA/MANOVA) дисперсионный анализ для построения модели прогрессирования РА в зависимости от уровней ангиотензина, альдостерона, сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов в крови.

Относительно усовершенствования диагностики РА, корректнее будет сказать, усовершенствованы методы оценки тяжести течения РА, а именно процессов ангиогенеза и пролиферации синовии. Для оценки интенсивности ангиогенеза у больных РА следует исследовать VEGF и ангиотензин II в крови, и с помощью УЗИ суставов – степень васкуляризации синовиальной оболочки. Для определения интенсивности пролиферативно-деструктивных процессов целесообразно определять уровни альдостерона и FGF в крови.

Е.Л. Насонов: Спасибо. Вы удовлетворены Диана Сергеевна? Да, хорошо. Дорогие коллеги, переходим к дискуссии, кто хотел бы поучаствовать? Пожалуйста, Татьяна Валентиновна Попкова.

Т.В. Попкова: Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что проблема действительно очень интересная и имеет свои исторические корни, как уже говорили. Работа

выполнена на хорошем современном уровне, и на мой взгляд она открывает перспективы лечения больных РА у которых имеются проблемы развития сердечно-сосудистых заболеваний, как наиболее частых коморбидных состояний, потому что не однократно в предыдущих рекомендациях по профилактике этих осложнений и в настоящих рассматриваются препараты не только гиполипидемические или гипотензивные, но и препараты обладающие плеотропными эффектами. И в данной работе, как раз продемонстрировано, как начало пути изучения плеотропных эффектов у блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и важно, что отметил кардиолог – Карпов Юрий Александрович и мы ревмокардиологи, должны искать такие препараты, которые помогут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний и снизить активность РА. Работу поддерживаю, работа интересная, и если продолжите, будем с интересом следить за дальнейшими вашими публикациями. Соискатель заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук.

Е.Л. Насонов: Хорошо, спасибо Татьяна Валентиновна. Пожалуйста Каратеев Дмитрий Евгеньевич.

Д.Е. Каратеев: Работу поддерживаю, в первую очередь работа возобновляет интерес к направлению, которое обозначила Татьяна Валентиновна, и которое представляется перспективным в плане улучшения нашей терапии, и дает повод для большого количества новых исследований. Ведь мы много говорим, что субклиническое поражение почек нарастает с длительностью РА и коррелирует с активностью заболевания, и это повод для активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. И, конечно, мы должны в этом направлении вести дальнейшие исследования. Дальше мы говорим, и в этой работе это не было четко продемонстрировано, что роль ГК терапии в плане гипоальдостеронизма известный факт, и каково это влияние в наших современных методах лечения мы точно не знаем. Поэтому это еще одно направление в дальнейших исследованиях. На самом деле это хорошая работа, которая дает повод для проведения еще многих других хороших работ. И последнее, что я бы хотел сказать, что профессор Ребров и сама соискатель, коллеги из Луганска продемонстрировали научное мужество в сложных условиях, проведя серьезную большую исследовательскую работу. Так что, большое вам спасибо за вашу работу.

Е.Л. Насонов: Хорошо. Пожалуйста, Нина Николаевна Кузьмина.

Н.Н. Кузьмина: Уважаемые коллеги, я бы хотела разделить точку зрения предыдущих выступающих, и конечно положительно оценить работу. Это товарищи большая работа, крупная работа, потому что посвящена патогенетическим особенностям и улучшению лечения ревматоидного

артрита. Конечно, в одной диссертации невозможно осветить все вопросы, это нереально. Очень важно, что обсуждаемая работа ставит новые задачи, что-то доработать, что-то пересмотреть под другим углом зрения, и это уже большой плюс докторской диссертационной работы. По всем критериям, как мне кажется, по актуальности, научной новизне, нестандартности постановки вопроса, применению новых визуализирующих методик, получению результатов и выводов, работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторской диссертации. Я поздравляю Вас и Вашего научного консультанта с достойной работой и большим проделанным трудом, это непросто в настоящее время.

Е.Л. Насонов: Спасибо большое Нина Николаевна, кто еще желает? Пожалуйста Чичасова Н.В.

Н.В. Чичасова: Уважаемые коллеги, я коротко в стиле «резюме». Я конечно же поддерживаю эту работу. Работа с самого названия заявляет претензию на докторскую, и в названии сформулированы очень важные моменты, которые прекрасно дальше методически выстроены в цели и задачи. Они реализуются с использованием большого количества методик (клинико-лабораторных, инструментальных: и УЗИ, и артроскопия, и морфология, и статистические методы). Если нужен дисперсионный анализ, значит, он и проводится, а не просто корреляции которые иногда нам дают фальшивые данные. Работа очень интересная, возникает очень много мыслей, и что особо приятно отметить, что заявлено изучение вклада в патогенез, и о патогенезе мы и задумываемся на протяжении всей работы. Поэтому могу поздравить и научного консультанта и Вас, Елена Борисовна, с завершением такой замечательной работы, которая, все об этом говорили, дает возможность для дальнейших исследований. Желаю удачи в дальнейшей работе и с удовольствием буду следить за тем, что вы еще получите, и, думаю, Евгений Львович не будет возражать, что бы вы представляли свои данные на наших конференциях и научно-практических форумах. С удовольствием поддерживаю работу.

Е.Л. Насонов: Хорошо, спасибо, Римма Михайловна пожалуйста.

Р.М. Балабанова: Выступление Нины Николаевны сподвигло и меня сказать несколько слов. Много лет тому назад, Валентина Александровна, слушая отчеты на пятиминутках, отметила, что все время повышенное давление звучит у пациентов с РА, не с СКВ, не с ССД. Именно с РА, и потом была выполнена работа Саморядовой, где показано было, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, но в патогенезе РА ее не обсуждали. И когда год тому назад Елена Борисовна представила свою работу, мне показалось это чрезвычайно

интересно, и работа обязательно должна защищаться в стенах нашего института. И я хочу сказать, что поражаюсь, работоспособности Елены Борисовны, потому что она проделала огромную работу, пересмотрев некоторые аспекты своего исследования, прислушалась к критическим замечаниям и рекомендациям. Доклад, представленный нам сегодня, позволяет осмыслить, полученные результаты и закономерности в аспекте патогенетических закономерностей локальных и системных проявлений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Работа достойна рассмотрения и обсуждения в стенах нашего института, достойна одобрения ВАК, потому что выполнена на современном уровне, с использованием современных методик. Желаю удачи Елене Борисовне и продолжения сотрудничества с нашим институтом.

Е.Л. Насонов: Спасибо Римма Михайловна. Предоставляю соискателю возможность для заключительного слова.

Комарова Е.Б. благодарит членов диссертационного совета за положительную оценку работы и перспективы, которые появились в ходе обсуждения для дальнейших исследований в этом направлении.

Е.Л. Насонов: Теперь переходим к выбору счетной комиссии и голосованию. Предлагаю избрать счётную комиссию в составе д.м.н. Алексеевой Л.И., д.м.н. Чичасовой Н.В и д.м.н. Баранова А.А. Возражений нет. За, против, воздержавшиеся?

Состав счетной комиссии утверждается единогласно.

Объявляется перерыв для тайного голосования.

Слово предоставляется председателю счетной комиссии д.м.н. Алексеевой Людмиле Ивановне:

Л.И. Алексеева: Глубокоуважаемые члены ученого совета, коллеги! Счетная комиссия в составе 3-х человек (председатель – д.м.н. Алексеева Л.И., члены комиссии - д.м.н. Баранов А.А., д.м.н. Чичасова Н.В.) избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по диссертации Комаровой Е.Б. на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человек. Присутствуют на заседании 17, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 16 (по специальности 14.01.22 «ревматология»). Роздано бюллетеней 17, не роздано 4 бюллетеня. Оказалось в урне 17 бюллетеней. Результаты голосования по присуждению ученой степени доктора медицинских наук Комаровой Е.Б.: ЗА – 17, ПРОТИВ – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Е.Л. Насонов: Протокол счетной комиссии принимаем? Кто - ЗА? Кто - ПРОТИВ? Кто воздержался? Принято единогласно, все проголосовали ЗА присуждение ученой степени доктора медицинских наук.

Спасибо большое.

По проекту заключения есть какие-то замечания? Замечаний нет.

Уважаемые коллеги, нужно утвердить проект заключения.

Прошу голосовать. ЗА-17, ПРОТИВ - нет, воздержавшихся нет.

Заключение принято открытым голосованием (ЗА – 17 человек) в следующей редакции:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

— При клинико-лабораторном и инструментальном обследовании 194 пациентов страдающих ревматоидным артритом (РА) были выявлены особенности показателей ренини-ангиотензин-альдостероновой системы, факторов роста, эндотелиальной дисфункции, процессов ангиогенеза и пролиферации синовиальной оболочки в зависимости от длительности и активности заболевания, уровня антител к цитрулинированным циклическим пептидам (АЦЦП) в крови.

— Установлено, что уровень ангиотензина II в крови в 2 раза выше у больных РА. Высокий уровень ангиотензина II в крови наблюдается у пациентов с ранним РА до 2х лет, с высокой степенью активности и высокопозитивных по АЦЦП. Установлены корреляционные связи между ангиотензином II и интенсивностью ангиогенеза в синовиальной оболочке, эндотелиальной дисфункцией и воспалительных процессов в синовиальной оболочке (по данным УЗИ, артроскопии и гистологического исследования).

— Показано, что у пациентов с РА уровни альдостерона и фактора роста фибробластов в крови в 2,5 раза выше, чем в контроле. Высокий уровень альдостерона и фактора роста фибробластов в крови был у пациентов с длительным течением РА и высокопозитивных по АЦЦП. Высокий уровень альдостерона коррелировал с показателями увеличения факторов роста, интенсивностью пролиферативно-деструктивных и воспалительных процессов. Одновременное увеличение альдостерона и фактора роста фибробластов в крови негативно влияет на рентгенологическую прогрессию у больных РА.

— По результатам проведенного исследования выявлено, что высокая активность и длительность РА ухудшает функцию эндотелия и увеличивает концентрацию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) в крови в 1,5 раза. Высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови наблюдается у пациентов с ранним РА, высокой активностью заболевания и высокопозитивных по АЦЦП.

— Получены данные об особенностях процесса ангиогенеза и пролиферации синовиальной оболочки у больных РА с помощью УЗИ суставов, артроскопии и морфологического исследования. У больных с длительностью РА до 2 лет, высокопозитивных по АЦЦП преобладают показатели гиперваскуляризация синовиальной оболочки, воспалительной гиперплазии и наличие паннуса, а у пациентов с длительным течением РА преобладают показатели пролиферативной гиперплазии синовиальной оболочки, наличие фибрина и эрозий.

— Продемонстрировано эффективное использование в комплексной терапии РА ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в течение 12 месяцев. Лечение позволило снизить показатели иммуновоспалительного процесса, интенсивность ангиогенеза синовиальной оболочки, уменьшить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) на 39% и ICAM-1 в крови, улучшить эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, что позволило улучшить клиническое состояние здоровья пациентов, снизить активность заболевания. Включение антагониста минерал-кортикоидных рецепторов в комплексную терапию РА в течение 12 месяцев улучшало показатели иммуновоспалительного процесса, эндотелиальной дисфункции, снижало уровни ICAM-1 и фактора роста фибробластов в крови, что способствовало торможению прогрессирования пролиферативно-деструктивных процессов, что подтверждено с помощью УЗИ, артроскопии и морфологии.

Теоретическую значимость исследования определяют:

– Несомненный вклад диссертантом в разработку и решение проблемы по оценке состояния ренини-ангиотензин-альдостероновой системы у больных РА. Полученные данные показывают особенности изучаемых показателей в зависимости от клинических вариантов течения РА, что создает обширную теоретическую основу для разработки и новых терапевтических подходов в ревматологии.

– Предложена концепция участия ренини-ангиотензин-альдостероновой системы в перекрестных механизмах патогенеза РА и перспектива применения блокаторов ренини-ангиотензин-альдостероновой системы в комплексном лечении больных РА.

– Продемонстрировано дискретное повышение ангиотензина II и альдостерона в крови больных РА, их корреляционные взаимосвязи с показателями эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, пролиферации и воспаления синовиальной оболочки.

– Выявленное соотношение показателей УЗИ суставов (синовиальной оболочки) с идентичными показателями артроскопической макрооценки и

морфологической микрооценки синовиальной оболочки у обследованных больных РА позволяет рекомендовать применение не инвазивного метода УЗИ синовиальной оболочки, как с диагностической целью, так и для мониторинга эффективности лечения больных РА.

– Обоснование использования блокаторов ренини-ангиотензин-альдостероновой системы в комплексной терапии РА. Выявленные нарушения ренини-ангиотензин-альдостероновой системы, наличие повышенного сердечно-сосудистого риска и эндотелиальной дисфункции, тяжесть течения заболевания позволяет обосновать применение данных препаратов в качестве новых терапевтических возможностей.

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

— На основании выявленных клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей течения РА у больных с нарушением ренини-ангиотензин-альдостероновой системы разработана персонафициро-ванная терапия с использованием ингибиторов АПФ или ингибиторов антагониста минерал-кортикоидных рецепторов, улучшающая течение заболевания и прогноз качества жизни.

— Для диагностики активности процесса и дальнейшего мониторинга течения РА в практику здравоохранения показано проведение УЗИ суставов с доплером, особенно на ранней стадии заболевания. При проведении УЗИ суставов у больных РА следует оценивать степень васкуляризации синовиальной оболочки, ее толщину и наличие паннуса как предикторов тяжелого течения РА.

— У больных РА следует исследовать уровни VEGF и ангиотензина II в крови, и с помощью УЗИ суставов – степень васкуляризации синовиальной оболочки для оценки интенсивности ангиогенеза, как предиктора тяжелого течения РА. Для определения интенсивности пролиферативно-деструктивных процессов целесообразно определять уровни альдостерона и эндотелиального фактора роста в крови.

— Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования ингибиторов АПФ у больных РА с высоким уровнем ангиотензина II в крови, высокой активностью и/или высокопозитивным по АЦЦП, особенно на ранних стадиях заболевания. Больным РА с высоким уровнем альдостерона, с длительным течением РА, не достигшим низкой степени активности и/или высокопозитивным по АЦЦП, целесообразно дополнительное назначение к базисной терапии антагониста минерал-кортикоидных рецепторов.

— Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в практическую работу отделений ревматологии, терапии, оказывающих медицинскую помощь больным ревматическими заболеваниями, а также при обучении студентов на кафедрах внутренних болезней, семейной медицины, ревматологии медицинских высших учебных заведений и на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования. Достаточное количество включенных пациентов, подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования, позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов. Результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ с полноценным математическим анализом и корректным применением статистических критериев. Научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными. Использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Государственного Учреждения «Луганский государственный медицинский университет» «Оптимизация методов лечения и диагностики заболевания внутренних органов и оценка их клинической эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069). Диссертационное исследование одобрено на заседании комиссии по биоэтике Государственного Учреждения «Луганский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 17.04.2008 года). Первичная экспертиза диссертации состоялась в Государственном Учреждении Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики 17 мая 2017 года на заседании межкафедральной конференции.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, получении и анализе исходных данных. В соответствии с поставленной целью автор изучила и проанализировала научную литературу, посвященную данной проблеме на современном этапе, на основании чего

были определены задачи научной работы, разработан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что получило отражение в разработанном протоколе исследования, сформированной и использованной электронной базе данных больных.

Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр и наблюдение пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования. При личном участии автора выполнены артроскопические и морфологические исследования синовиальной оболочки. Полученные результаты автором систематизированы и внесены в электронную базу данных, самостоятельно выполнена статистическая обработка материала. Результаты диссертационного исследования проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными литературы, на основании чего написан текст диссертации, сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Автор самостоятельно проводила подготовку научных статей для публикации в журналах медицинского профиля и докладов на научные мероприятия по ревматологии.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной цели и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить отправной точкой для более детального исследования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных РА и обоснования применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в качестве новых терапевтических стратегий в ревматологии.

На заседании 18.05.2018 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в 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 Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял

решение присудить Комаровой Елене Борисовне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук (по специальности 14.01.22 – ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней нет.

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

Насонов Евгений Львович

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна

18.05.2018

