

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.001.018.01

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

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 18 мая 2018 г. № 10

О присуждении Комаровой Елене Борисовне, гражданке Украины, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 13.02.2018г., протокол № 1 на заседании диссертационного совета Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г.

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 диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему «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).

Диссертация выполнена на кафедре 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).

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Ребров Борис Алексеевич, заведующий кафедрой 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).

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 последипломного 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», дали положительные отзывы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Шостак Надеждой Александровной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета, указала, 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, существенно влияющий на течение заболевания. Автором впервые установлено, что с увеличением длительности ревматоидного артрита уровень ангиотензина II в крови уменьшается, а концентрация альдостерона - возрастает. Показано, что у пациентов с высокой степенью активности ревматоидного артрита 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 ревматоидного артрита отражает интенсивность ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции, а также выраженность воспалительного процесса. При этом высокий уровень альдостерона в крови на поздних стадиях заболевания отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных. Впервые отмечено, что с увеличением длительности ревматоидного артрита, наличием высокопозитивности по АЦЦП у больных увеличивается концентрация фактора роста фибробластов 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 в комплексной терапии ревматоидного артрита с применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Впервые установлено, что включение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в комплексную терапию ревматоидного артрита 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 ревматоидного артрита улучшает показатели воспалительных реакций, эндотелиальной дисфункции, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания. Впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и антагониста минералокортикоидных рецепторов уменьшать ангиогенные, воспалительные, пролиферативные и фиброзные процессы в синовиальной оболочке у больных ревматоидным артритом.

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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Изменение уровней ангиотензина, альдостерона, фактора роста фибробластов у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 171–174.

2. Связи альдостерона с клинико-лабораторными показателями у больных ревматоидным артритом / **Е. Б. Комарова** // Практическая медицина. — 2016. — Т. 94. — № 2. — С. 51–54.

3. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания / **Е. Б. Комарова** // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 1. — С. 28–32.

4. Макрооценка синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом при артроскопии / **Е. Б. Комарова** // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 3. — С. 241–244.

5. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита / **Е. Б. Комарова**, Б. А. Ребров, А. К. Князева // Современная ревматология. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 72–76.

На автореферат диссертации поступило три положительных отзыва от:

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;

Марусенко Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»;

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»;

Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

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

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 иммунновоспалительного 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 иммунновоспалительного 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 использование 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 персонализированная 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. Используются 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 ренини-ангиотензин-альдостероновой системы у больных РА и обоснования применения блокаторов ренини-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.
18.05.2018

Дыдыкина Ирина Степановна

