



«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГУ ЛНР «ЛГМУ

им. Святителя Луки»

д. мед. н., профессор

Симрок В.В. Симрок

2017

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»
Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики

Диссертация Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на кафедре внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

В период подготовки диссертации соискатель Комарова Е.Б. работала на кафедре внутренней медицины факультета последипломного образования Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» доцентом.

В 1998 г. окончила «Луганский государственный медицинский университет» с отличием, по специальности лечебное дело.

В 2001 г. защитила кандидатскую диссертацию в специализированном Ученом совете Института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского АМН Украины (г. Киев), на тему «Изменения бронхиальной проходимости, электролитов крови и иммунного статуса у горняков различных профессиональных групп» по специальности «пульмонология».

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», главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

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 (НИР) ГУ «Луганский государственный медицинский университет» и является фрагментом НИР кафедры внутренней медицины факультета последипломного образования «Оптимизация методов диагностики и патогенетической терапии ревматоидного артрита» (№ госрегистрации 0106U001845) и «Оптимизация методов лечения и диагностики заболевания внутренних органов и оценка их клинической эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069).

Диссертационное исследование одобрено на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (протокол №2 от 17.04.2008 года).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

В работе показаны особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных ревматоидным артритом (РА). Исследованы уровни ангиотензина II (АнII) и альдостерона (АЛД), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) в крови в зависимости от клинического течения РА. У больных РА выявлено повышение уровней АнII и АЛД в крови, с увеличением длительности РА содержание АнII в крови уменьшается, а концентрация АЛД возрастает. Высокий уровень АнII в крови наблюдается у пациентов с ранним РА, с высокой степенью активности и высокопозитивных по АЦЦП, а высокий уровень АЛД установлен у пациентов с длительным течением РА и высокопозитивных по АЦЦП. Высокий уровень FGF в крови так же установлен у больных с длительным течением РА и высокопозитивных по АЦЦП. Высокий уровень VEGF в крови наблюдается у пациентов с ранним РА, высокой активностью заболевания и высокопозитивных по АЦЦП. Увеличение уровня VEGF в крови коррелирует с нарастанием степени активности и локальным воспалением (количество выпота в суставную щель (СЩ), наличием теносиновитов и оценкой васкуляризации синовию). Высокая активность РА ухудшает показатели эндотелиальной дисфункции у больных РА и увеличивает концентрацию ICAM-1 в крови в 1,5 раза. Эти нарушения нарастают по мере увеличения длительности РА. У высокопозитивных по АЦЦП установлен высокий уровень ICAM-1 в крови.

При артроскопии у больных с длительностью РА < 2 лет, а также у высокопозитивных по АЦЦП в 2 раза чаще наблюдаются макроскопические признаки воспалительной гиперемии и выраженного ангиогенеза синовиальной

оболочки (СО), что подтверждено и морфологической оценкой – на 40% чаще признаки ангиогенеза и в 2 раза чаще отек СО. При артроскопии у больных с длительностью РА > 2 лет на 40% чаще отмечается гиперплазия СО, в 2,5 раза чаще атрофические изменения СО и наличие фибрина; морфологически – в 1,7 раза преобладает гиперплазия ворсин с выраженной пролиферацией покровных синовиоцитов и на 40% чаще встречаются признаки дезорганизации соединительной ткани.

Установлены корреляционные связи АнII и АЛД с тяжестью течения РА и прогрессированием костно-хрящевых эрозий, с маркерами ангиогенеза и пролиферации (VEGF, FGF, ICAM-1), эндотелиальной регуляцией сосудистого тонуса, характером изменений синовиальной оболочки (СО) по данным УЗИ, артроскопии и морфологии. Высокий уровень АнII в крови связан с интенсивностью воспалительных процессов ($p < 0,01$), ангиогенеза ($R^2 = 0,49$) и развитием ЭД ($p < 0,01$). Уровень АнII прямо коррелировал с показателями ВАШ, ФНС, HAQ, СОЭ, СРБ, TNF α и DAS28, васкуляризации и отека СО (данные УЗИ, артроскопии, морфологии) и уровнем VEGF в крови ($p < 0,001$). Одновременно высокая концентрация АнII и VEGF в крови неблагоприятно влияет на степень активности РА по DAS28 ($p < 0,05$). Высокий уровень АЛД в крови, связан с интенсивностью пролиферативно-деструктивных ($R^2 = 0,57$) и воспалительных процессов ($p < 0,05$). Уровень АЛД прямо коррелирует с показателями рентгенологических изменений, с утолщением СО ($R^2 = 0,49$), наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий, с артроскопическими показателями – ворсинчатой гиперплазией СО и наличием паннуса ($p < 0,01$), морфологическими показателями – гиперплазией ворсин с пролиферацией покровных клеток ($p < 0,01$). Одновременное увеличение АЛД и FGF негативно влияет на рентгенологические изменения суставов ($p < 0,001$).

Включение в комплексную терапию РА блокаторов РААС было обосновано путем индивидуализации лечения на основании наличия повышенного СС риска, оценки состояния РААС, степени активности и агрессивности течения заболевания, а также подбора индивидуальной схемы лечения. Положительные эффекты предложенной комплексной терапии у обследованных больных РА были доказаны не только клинико-лабораторными, инструментальными исследованиями, но и с помощью артроскопической и морфологической оценки синовиоцитов.

Добавление ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) к стандартной терапии РА у больных с высоким уровнем АнII в крови в течение 12 месяцев снижало показатели иммуновоспалительного процесса (СОЭ, СРБ, TNF α , выпот в СЩ, теносиновиты), интенсивность ангиогенеза (снижение VEGF на 39%, гиперваскуляризации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии) ($p < 0,05$), уменьшало уровень ICAM-1 в крови, улучшало

эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса (увеличение ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К) ($p < 0,001$). Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациента (ВАШ, HAQ) и снижению активности заболевания ($DAS28 > 1,2$), а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий ($p < 0,05$).

Добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) к стандартной терапии РА у больных с высоким уровнем АЛД в крови в течение 12 месяцев улучшало показатели иммуновоспалительного процесса (снижало СРБ, TNF α), эндотелиальной дисфункции (увеличивало ЭЗВД, ЭНВД и коэффициента К), снижало уровни ICAM-1, FGF и VEGF в крови ($p < 0,05$), что способствовало торможению пролиферативно-деструктивных процессов по данным УЗИ – уменьшение васкуляризации СО, толщины СО, наличия паннуса ($p < 0,05$), по данным артроскопии – уменьшение воспалительной и ворсинчатой гиперплазии, признаков паннуса на 35%, по данным морфологии – снижение признаков отека на 50%, пролиферации покровных клеток на 45%. Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациента (ВАШ, HAQ) и уменьшало активность заболевания ($DAS28 > 1,2$), а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий ($p < 0,05$).

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным клиническим материалом, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Диссертация является самостоятельной работой, в которой автор проанализировала современную литературу, провела патентно-информационный поиск, обосновала научное направление, определила цели и сформулировала задачи исследования. Автор непосредственно участвовала в клинико-инструментальном обследовании больных РА и наблюдении за их состоянием в процессе лечения. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, обоснованы выводы, написаны и подготовлены к печати все разделы диссертационной работы. Разработала практические рекомендации и обеспечила их внедрение в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях и докладах, в которых личный вклад автора является определяющим. Материалы, положения и выводы кандидатской диссертации соискателя в данной работе не использовались.

Научная новизна работы

На основании проведенных исследований автором впервые установлено повышение концентрации АнII и АЛД в крови у больных РА, выяснено, что с увеличением длительности РА уровень АнII в крови уменьшается, а концентрация АЛД в крови возрастает. Показано, что у пациентов с высокой степенью активности РА возрастает уровень АнII в крови, а у высокопозитивных по АЦЦП больных увеличивается уровень АнII и АЛД в крови. Впервые установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза при РА, а также ЭД. При этом высокий уровень АЛД в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных. Впервые отмечено, что с увеличением длительности РА и у высокопозитивных по АЦЦП больных увеличивается концентрация FGF в крови. Впервые с помощью артроскопии установлено, что у больных РА < 2 лет преобладают макроскопические признаки воспалительной гиперплазии и выраженного ангиогенеза. У больных с течением РА > 2 лет и высокопозитивных по АЦЦП чаще наблюдается воспалительная гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и наличие паннуса.

Впервые разработана, обоснована и оценена эффективность комплексной терапии РА с применением иАПФ и АМР. Впервые установлено, что включение иАПФ в комплексную базисную 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 АМР в комплексной базисной терапии РА улучшает показатели воспалительных реакций, ЭД, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания.

Практическая значимость

Проведенное исследование позволило усовершенствовать методы диагностики РА. Полученные данные позволяют выделять больных РА с нарушениями РААС, определять дальнейшую тактику их обследования и лечения, в зависимости от выявленных нарушений. Детальная клиническая и иммунологическая характеристика больных РА с нарушением РААС позволит определить стратегию дальнейших исследований, направленных на изучение РААС в патогенезе РА, развитии коморбидных ССЗ и прогрессии костно-суставной деструкции.

На основании выявленных клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей течения РА у больных с нарушением РААС

разработаны дифференцированные подходы к терапии с использованием иАПФ или АМР, улучшающие течение заболевания и прогноз качества жизни.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений - ревматологические отделения Луганской республиканской клинической больницы, Винницкой областной клинической больницы им. Пирогова Н.И., КУ «ГКБ №5 г. Донецка»; клиничко-диагностический терапевтический центр ГУ «Национальный институт терапии им. Малой Л.Т. НАМН Украины» (г. Харьков), Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение (ДНР), терапевтические отделения городских больниц Луганской Народной Республики. В учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», ГУ ДНР «ДонНМУ им. М. Горького», ГУ «Винницкого Национального Медицинского университета им. Н. И. Пирогова» МОЗ Украины.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы докладывались и обговаривались на V Национальном конгрессе ревматологов Украины (Киев, 2009), Всеукраинской научно-практической конференции «Аутоиммунные ревматические болезни: современные направления ранней диагностики и лечения, мониторинг состояния пациентов и предупреждения осложнений» (Киев, 2011), XI съезде Всеукраинского врачебного общества (Харьков, 2011), Всеукраинской научно-практической конференции «Стандарты диагностики и лечения в клинике внутренних болезней» (Винница, 2012), Всеукраинской научно-практической конференции «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний» (Киев, 2012), IX конгрессе ассоциации патологов Украины «Актуальные проблемы патологии» (Луганск, 2013), VI Национальном конгрессе ревматологов Украины (Киев, 2013), XV конгрессе СФУЛТ (Черновцы, 2014), «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург 2015, 2016 г.г.), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015 г.), WCO-IOF-ESCEO (Madrid, 2016), ECTS (Rome, 2016), EULAR (London, 2016; Madrid, 2017), VII съезде ревматологов России (Москва, 2017).

Публикации

Основные положения и выводы диссертационного исследования опубликованы в 65 печатных работах, из них 39 статей, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 7 тезисов изданы в международных рецензируемых журналах; по теме диссертационной работы получены 3 патента Украины.

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при МОЗ РФ (постановление правительства РФ от 24.09.2013 г № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22. – ревматология.

Заключение принято на межкафедральной конференции кафедр: внутренней медицины факультета последипломного образования, госпитальной терапии с профпатологией, внутренней медицины с пульмонологией и аллергологией, факультетской терапии с физиотерапией, пропедевтики внутренней медицины, кафедры внутренней и семейной медицины с медицинской реабилитацией, фтизиатрии, клинической иммунологии, аллергологии и медицинской генетики Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Присутствовало на заседании 14 человек. Результаты голосования: «за» – 14 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 1 от 17.05.2017г.

Председатель межкафедральной конференции:
заведующий кафедрой госпитальной терапии
с профпатологией,
д.м.н., профессор

Ю. Н. Колчин

секретарь:
доцент кафедры внутренней медицины
факультета последипломного образования,
к.м.н., доцент

Н. Г. Блудова

