

«Утверждаю»

Врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

д.м.н. Д.Е. Каратеев



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» выполнена в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Юдкина Наталья Николаевна работала младшим научным сотрудником в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В 2009 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «лечебное дело».

В 2011 г. окончила ординатуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов планируется к выдаче в 2018 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научные руководители: Волков Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени

В.А. Насоновой»; Мартынюк Тамила Витальевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным Российского регистра» выполнена по специальностям «ревматология» и «кардиология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в рамках научной темы № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» и 371 «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (государственный регистрационный номер: 0514-2014-0031), а также в соответствии с договором с Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ) о совместной научной деятельности. Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №25 от 2 декабря 2015 г.).

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

Работа посвящена выявлению особенностей клинических проявлений, течения и исходов легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при системной склеродермии (ССД) по данным российского регистра легочной гипертензии (ЛГ).

Задачами данного исследования стали: изучение клинико-демографических особенностей у больных с ЛАГ при ССД при сопоставлении с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛГ); выявление различий в выживаемости больных с ЛАГ-ССД и ИЛГ, получающих современную ЛАГ-специфическую терапию; описание клинических, инструментальных и лабораторных признаков ССД, ассоциированных с развитием ЛАГ; определение чувствительности и специфичности диагностических критериев ССД у больных с ЛАГ.

В исследование был включен 51 пациент с ЛАГ-ССД, 52 – с ИЛГ, последовательно введенных в российский регистр ЛГ с октября 2012 г. по декабрь 2015 г. В качестве контрольных использовались группы из 65 пациентов с ССД без ЛГ, 7 пациентов с ЛАГ на фоне смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) и 6 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой (СКВ), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для верификации диагноза ЛАГ всем пациентам выполнялись исследования по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертонии 2013 года, с обязательным проведением катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии (КПОС). Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно (1 раз в 3-6 месяцев), летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией.

С целью выявления различий пациентов ЛАГ-ССД и ИЛГ сформированы две группы. На момент установления диагноза ЛАГ пациенты с ЛАГ-ССД были в среднем на 15 лет старше, чем пациенты с ИЛГ. Наибольшее количество больных (по 17 человек) ЛАГ-ССД находились в возрастном диапазоне 50-60 лет, ИЛГ - 30-40 лет. Антропометрические показатели, а также гендерное соотношение были схожими. Пациенты обеих групп не различались по функциональному классу (ФК), что явилось основополагающим признаком сопоставимости двух исследуемых групп по выживаемости. В статистическую обработку был включен 51 пациент с ЛАГ-ССД и 48 пациентов с ИЛГ, которым ЛАГ-специфическая терапия проводилась согласно современным рекомендациям и отсутствовали перерывы в приеме препаратов. Уже на первом году наблюдения отмечались летальные случаи в обеих группах (1 случай в группе ИЛГ и 4 больных ЛАГ-ССД).

Анализ кривых выживаемости выявил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на втором и третьем году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15 %, достоверность была близка к статистически значимой. Медиана общей выживаемости за весь период наблюдения для пациентов с ЛАГ-ССД составила 74 (32,7; 112,0) месяца, в группе ИЛГ медиана выживаемости не достигается (обусловлено малым количеством летальных случаев), различия достоверны. Нами проведен расчет отношения шансов (ОШ) методом логистической регрессии в группе пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ИЛГ в отношении выживаемости. Статистически значимые показатели получены для трехлетней выживаемости: у пациентов с ЛАГ-ССД шанс летального исхода увеличен в 4,3 раза.

Для выявления признаков, ассоциированных с ЛАГ-ССД, нами проведен расчет отношения шансов методом логистической регрессии в группах пациентов с ЛАГ-ССД в сравнении с группой ССД без ЛАГ. Обнаружено 32 проявления ССД, достоверно ассоциирующиеся с наличием ЛАГ-ССД. Обращает на себя внимание, что большое значение в формировании ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД играет спектр антинуклеарных антител (АНА): антицентромерные антитела (АЦА) в большей степени ассоциированы с ЛАГ, в то время как антитела к топоизомеразе-1 (Sc1-70) существенным образом снижают вероятность ее обнаружения.

С целью выявления различий пациентов ЛАГ-ССД и имеющих ССД без ЛАГ были сформированы две группы. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование соответствовал 52 годам и не различался в сравниваемых группах. Также не обнаружено гендерных и антропометрических различий. Несмотря на то что в группе пациентов с ССД без ЛАГ более чем у половины пациентов по компьютерной томографии (КТ) имелись признаки

интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) (59%), дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (6МТХ) у них была существенно больше, чем у пациентов с ЛАГ, индекс Борга при этом также достоверно различался.

В исследование было включено 11 пациентов с достоверной ССД по критериям 2013 года, но без признаков каких-либо вариантов склеродермического поражения кожи: у них отсутствовали отёк пальцев кистей, индурация кожи или атрофия. Данная клиническая форма ССД представляет практический и академический интерес. Обращает внимание, что большинство больных имели длительный (более 5 лет) период изолированного синдрома Рейно (СР), за исключением одной, у которой заболевание манифестировало с признаков синдрома Шегрена (СШ), таких как паротиты. У всех пациентов длительное время имелся благоприятный хронический медленно прогрессирующий характер течения заболевания. У 7 из 11 пациентов диагноз системной склеродермии был заподозрен кардиологами, и эта клиническая гипотеза подтверждалась специалистами при иммунологическом исследовании (обнаружение в крови антиядерных антител). Диагноз ССД в большинстве случаев верифицирован в связи с наличием склеродермического типа капилляроскопических изменений (у всех пациентов) и у 7-ми – наличием склеродермических аутоантител (АЦА). У 9 пациентов из 11 с висцеральной ССД не обнаружено достоверных диагностических критериев другого СтЗСТ.

Проведен сравнительный анализ анамнеза и клинических проявлений висцеральной и лимитированной формы ССД. Отмечается схожесть клинической картины, за исключением кожных проявлений. Обращает внимание, что пациенты с висцеральной формой существенно моложе, чем с лимитированной ССД, у них меньшая длительность с первого не-Рейно симптома, реже выявляются дигитальные ишемические нарушения, не развиваются сгибательные контрактуры, а также почти не встречаются симптомы нарушения эвакуации содержимого из желудка. При этом, несмотря на наличие ЛАГ и немного более высокий ФК на момент установления диагноза ( $3,0 \pm 0,8$  в сравнении с  $2,7 \pm 0,8$ ), индекс тяжести ССД в группе пациентов с висцеральной формой ниже ( $5,7 \pm 2,7$ ), чем при лимитированной ( $7,4 \pm 3,6$ ).

Своевременное установление диагноза основного заболевания имеет большое значение для ранней диагностики ЛАГ у больных ССД, ведь, как известно, ранее назначение терапии существенным образом улучшает прогноз. В ходе проведения исследования установлено, что диагноз ССД ставится практически через 10 лет от начала заболевания и подчас уже при наличии ЛАГ с выраженными признаками правожелудочковой сердечной недостаточности.

Проанализированы диагностические возможности «старых» (1980 г.) и «новых» (2013 г.) классификационных критериев ССД. Лишь 44% пациентов с ЛАГ-ССД отвечали «старым» диагностическим критериям заболевания, а в группе без ЛАГ этот показатель составил 75,4% (различия достоверны). Иная ситуация складывается при анализе критериев 2013 года. Все пациенты обеих групп имели достоверный диагноз ССД, различия касались поражения кожи, наличия телеангиэктазий, а также поражения лёгких, которое было у 100% пациентов с ЛАГ-ССД. Средний суммарный балл в обеих группах составил 16.

При оценке чувствительности и специфичности критериев 1980 года, достоверный диагноз ССД среди 51 больного с ЛАГ-ССД выявлен в 22 случаях. В группах ИЛГ, ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ больных с достоверным диагнозом ССД по этим критериям выявлено не было. Таким образом, для критериев 1980 года чувствительность 44%, специфичность 100%. При оценке чувствительности и специфичности критериев 2013 года, достоверный диагноз ССД среди 50 больных с ЛАГ-ССД выявлен в 50 случаях. В группах ИЛГ, ЛАГ-СКВ и ЛАГ-СЗСТ выявлен 1 больной с достоверным диагнозом ССД по этим критериям. Таким образом, для критериев 2013 года чувствительность 100%, специфичность 98,5%. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе классификационных критериев 2013 года, позволяющих диагностировать ССД даже при отсутствии типичных для этого заболевания кожных изменений. Внесение в диагностические критерии ЛАГ свидетельствует о важности этого симптома в диагностике ССД.

При помощи многовариантной логистической регрессии созданы прогностические модели для выявления ЛАГ-специфического фенотипа ССД. Для ССД мы создали модель с шестью клиническими переменными для выявления пациентов с возможной ЛАГ. Наличие телеангиэктазий обуславливало 15,5-кратное, симптомов нарушения эвакуации содержимого из желудка - 13,7-кратное, наличие АЦА - 7,8-кратное, длительность болезни более 12 лет - 5,6-кратное, повышение уровня мочевой кислоты (МК) - 8-кратное увеличение шанса выявления ЛАГ. В то же время включение в модель наличия антител к топоизомеразе-1 снижало эту вероятность на 98%. Данная модель продемонстрировала 89% чувствительность и 87% специфичность.

Для ЛАГ мы создали модель с тремя клиническими переменными с целью выявления пациентов с возможной ССД. Возраст старше 45 лет на момент включения в исследование обуславливал 26,3-кратное, снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) меньше 60% - 9,5-кратное, повышение уровня МК более 387 мкмоль/л - 12,4-кратное увеличение шанса выявления ССД в группе пациентов с ЛАГ. Данная модель продемонстрировала 87% чувствительность и 90% специфичность.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Автором изучена имеющаяся литература по теме работы и подготовлен литературный обзор, который был опубликован. Диссертант вносила данные в российский регистр ЛГ от ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. На основании цели исследования и с учетом требований регистра совместно с научными руководителями разработала тематическую карту пациента с ЛАГ. Автор лично курировала пациентов с ССД в стационаре и наблюдала амбулаторно 51 пациента с ЛАГ-ССД, 65 больных с ССД без ЛАГ, а также часть пациентов с ИЛГ с заполнением на них первичной документации. Больным, включенным в исследование, диссертант самостоятельно проводила инструментальные обследования — функцию внешнего дыхания (ФВД) с оценкой ДСЛ и капилляроскопию, освоив специальность врача функциональной диагностики. В соответствии с критериями включения и исключения в диссертационное исследование, используя данные российского регистра ЛГ, автором сформирована

локальная электронная база данных, куда также были внесены пациенты контрольных групп. На основе изучения современных методов статистической обработки диссертантом проведен анализ полученных результатов, которые сопоставлены с данными литературы. После чего автором сформулированы выводы и практические рекомендации исследования.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации с использованием данных российского регистра изучены варианты клинической картины, течения и исходов двух подтипов ЛАГ — ассоциированного с ССД и идиопатического. Определены клинические, инструментальные и лабораторные признаки ССД, связанные с развитием ЛАГ, а также проявления ЛАГ у больных ССД. Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ выживаемости больных ЛАГ-ССД и ИЛГ. Апробированы классификационные критерии ССД 2013 г. у пациентов с ЛАГ при различных вариантах СтЗСТ, а также ИЛГ, дана клиническая характеристика больных ЛАГ-ССД без типичного для ССД поражения кожи.

### **Практическая значимость**

Выявление отличительных признаков ЛАГ-ССД — прогностически неблагоприятного варианта как в сравнении с другими формами ССД, так и с ИЛГ, — будет способствовать более ранней диагностике, своевременному назначению терапии и, следовательно, увеличению продолжительности жизни пациентов. Вследствие устойчивой ассоциации АЦА и ЛАГ целесообразно их использование кардиологами для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений. Валидация новых классификационных критериев ССД на когорте пациентов с ЛАГ-СтЗСТ и ИЛГ послужит их широкому внедрению в повседневную деятельность кардиологов, а также врачей других терапевтических специальностей.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные результаты работы внедрены и используются в клиниках ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ при ведении пациентов с ССД и ЛАГ. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования были доложены на IX Всероссийской школе ревматологов имени академика В.А. Насоновой «Новые аспекты терапии ревматических заболеваний» (Москва, 2012 г.), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014 г.), ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Терапия ревматических заболеваний: проблемы эффективности и безопасности» (Москва, 2015 г.), Школе «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» (Москва, 2015 г.), XIII Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Терапевтические аспекты ревматологии» (Москва, 2016 г.),

научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» (Москва, 2016 г.), заседании ревматологической секции Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2015–2016 гг.).

### **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

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

### **Полнота изложения материалов диссертации в публикациях**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ: 5 статей и литературный обзор в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 7 тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов.

Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системной склеродермией / А.В. Волков, Т.В. Мартынюк, Н.Н. Юдкина, Н.М. Данилов, С.И. Глухова, Н.Г. Гусева, И.Е. Чазова, В.А. Насонова // Терапевтический архив. — 2012. — Т. 84. — №5. — С. 24–28.

2. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями / А.В. Волков, Н.Н. Юдкина, Е.В. Николаева, И.А. Курмуков, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86. — № 5. — С. 32–39.

3. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения) / А.В. Волков, Е.В. Николаева, Н.Н. Юдкина, И.А. Курмуков, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 87. — № 11. — С. 62–67.

4. Легочная артериальная гипертензия и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра / Н.Н. Юдкина, Э.Г. Валеева, И.Н. Таран, Е.В. Николаева, В.М. Парамонов, И.А. Курмуков, З.С. Валиева, О.А. Архипова, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков, Е.Л. Насонов, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2016. — Т. 13. — № 2. — С. 65–72.

5. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: обзор литературы / Н.Н. Юдкина, А.В. Волков // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — № 4. — С. 32–39.

6. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией / Н.Н. Юдкина, Е.В. Николаева, Т.В. Мартынюк, А.В. Волков // Кардиологический вестник. — 2017. — № 4. — С. 66–75.

## Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным российского регистра» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии, кардиологии и других терапевтических специальностей. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Юдкиной Натальи Николаевны «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным российского регистра» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.05 – кардиология.

Заключение принято на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Присутствовало 89 человек, из них 34 члена ученого совета. Результаты голосования: «за» - 34 человека, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 11 от 18 апреля 2017г.

Ученый секретарь  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова