

Заключение

**членов экспертной комиссии диссертационного совета Д.001.018.01 при
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой по диссертационной работе
Юдкиной Натальи Николаевны**

от «23» апреля 2018 года

Комиссия в составе доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук, профессора Балабановой Риммы Михайловны, доктора медицинских наук, профессора Гордеева Андрея Викторовича избрана для определения соответствия диссертации Юдкиной Н.Н. «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным российского регистра» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, специальностям 14.01.22 – «ревматология» и 14.01.05 – «кардиология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 6 публикаций и 7 тезисов по диссертации Юдкиной Натальи Николаевны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным российского регистра» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «ревматология» и 14.01.05 – «кардиология».

Научные руководители: кандидат медицинских наук Волков Александр Витальевич, доктор медицинских наук Мартынюк Тамила Витальевна.

Члены экспертной комиссии пришли к выводу, что диссертационная работа Юдкиной Н.Н. посвящена одной из *актуальных* проблем ревматологии и кардиологии – выявлению особенностей легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при системной склеродермии (ССД) с использованием данных всероссийского регистра легочной гипертензии (ЛГ).

Как известно, ЛАГ относится к редким болезням, превалирует идиопатический вариант (ИЛГ), который традиционно причисляют к сердечно-сосудистым заболеваниям, наблюдение за такими пациентами осуществляет кардиолог. При ЛАГ, ассоциированной с ССД, вопросы диагностики и терапии решаются в первую очередь ревматологами. Прогноз пациентов с ЛАГ-ССД существенно хуже как при естественном течении, так и при применении современных методов лечения. В рутинной клинической практике, несмотря на выделение факторов риска, ЛАГ при ССД диагностируется поздно, терапия назначается несвоевременно, что существенно влияет на выживаемость пациентов. Диссертационная работа посвящена выделению признаков ССД, ассоциируемых с ЛАГ, и особенностей клинической картины ЛАГ с целью улучшения выявляемости ССД в группе больных с ЛАГ врачами разных специальностей – терапевтами, кардиологами, пульмонологами. Ожидается, что ранняя диагностика ССД в группе больных с ЛАГ и своевременное назначение терапии, будут способствовать улучшению выживаемости этой диагностически сложной и прогностически неблагоприятной категории больных ССД.

Проведенное исследование показало, что вероятность выявления ССД достоверно возрастает при уровне диффузионной способности легких (ДСЛ) $<50\%$ (отношение шансов (ОШ) 13,8), отношении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) к диффузионной способности легких

(ДСЛ) >1,7 (ОШ 13,0), уровне С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л (ОШ 12,9), возрасте старше 45 лет (ОШ 9,7). К факторам, снижающим вероятность ассоциации с ССД, относят наличие синкопальных состояний (ОШ 0,29), уровень гемоглобина >146 г/л (ОШ 0,34), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >12 единиц Вуда (ОШ 0,37).

К признакам, ассоциированным с ЛАГ, относятся антицентромерные антитела (АЦА) (ОШ 15,2), телеангиэктазии (ОШ 13,7), нарушение эвакуации содержимого из желудка (ОШ 10,3), увеличение ФЖЕЛ/ДСЛ (ОШ 7,8), уровень мочевой кислоты (МК) >340 мкмоль/л (ОШ 7,7). К симптомам, снижающим вероятность развития ЛАГ, относятся Scl-70 (ОШ 0,05), проксимальная склеродермия (ОШ 0,08) и раннее возникновение кожного синдрома (ОШ 3,8).

Создание математической модели, включающей телеангиэктазии (ОШ 15,4), симптомы нарушения эвакуации из желудка (ОШ 13,8), МК >340 мкмоль/л (ОШ 8,1), положительные АЦА (ОШ 7,8), длительность больше 12 лет (ОШ 5,6), отсутствие антител к топоизомеразе-1 (ОШ 0,017) позволяет сформулировать диагностические признаки ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД с 89% чувствительностью и 87% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ЛАГ в 6,8 раза. Создание математической модели, включающей такие признаки, как возраст старше 45 лет (ОШ 20,8), ДСЛ <60% (ОШ 26,5), МК >387 мкмоль/л (ОШ 7,5), позволяет сформулировать диагностические признаки ССД-ассоциированного фенотипа ЛАГ с 92% чувствительностью и 84% специфичностью. Наличие этих признаков увеличивает шанс обнаружения ССД в 16,6 раза.

Результаты российского регистра ЛГ убедительно свидетельствуют о злокачественном течении ЛАГ-ССД. Наличие ССД у пациента с ЛАГ в 4,3 раза (95% ДИ 1,109–17,004, $p=0,019$) увеличивает развитие летального исхода в течение 3 лет от момента начала терапии в сравнении с больными ИЛГ (чувствительность 94%, специфичность 62%).

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. ЛАГ-ССД — уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний.

2. В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА и низкой выявляемостью антител к Scl-70.

3. Отсутствие кожных изменений и скудность склеродермической симптоматики позволяют говорить о некоторых случаях ЛАГ-ССД как о моноорганном склеродермическом висцерите.

4. Российский регистр ЛАГ — универсальный инструмент, способствующий оптимизации отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению различных вариантов ЛАГ.

Заключение

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией, по данным российского регистра», представленной Юдкиной Н.Н. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22. — «ревматология» и 14.01.05 — «кардиология», можно заключить, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и шифрам специальностей 14.01.22 — «ревматология» и 14.01.05 — «кардиология». В автореферате и материалах пяти статей и литературного обзора, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки, и семи тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

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

Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

1. Моисееву Ольгу Михайловну, доктора медицинских наук, директора Института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
2. Затейщикова Дмитрия Александровича, доктора медицинских наук, профессора, руководителя сердечно-сосудистого центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы».

В качестве ведущего учреждения – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Члены экспертной комиссии
диссертационного совета при
ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой:

Член комиссии

д.м.н., профессор Ананьева Л.П.

Член комиссии

д.м.н., профессор Балабанова Р.М.

Член комиссии

д.м.н., профессор Гордеев А. В.

Подпись Ананьева Л.П.
Балабанова Р.М. Гордеева А.В.

ЗАВЕРЮ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
д.м.н. В.Н. Амирджанова

23.04.18

