

Заключение

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

Горбуновой Юлии Николаевны

от «23» апреля 2018 года

Комиссия в составе: доктора медицинских наук, профессора Алексеевой Людмилы Ивановны, доктора медицинских наук, профессора Гордеева Андрея Викторовича, доктора медицинских наук Амирджановой Веры Николаевны, избрана для определения соответствия диссертации Горбуновой Ю.Н. «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукописи диссертации и автореферата, ксероксы 8 публикаций и 11 тезисов по диссертации Горбуновой Юлии Николаевны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А) и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология». Научный руководитель – доктор медицинских наук Попкова Татьяна Валентиновна.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Горбуновой Ю.Н. посвящена *актуальной проблеме* взаимосвязи хронического воспаления с развитием метаболического синдрома и его компонентов у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА).

Метаболический синдром (МС) – является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определёнными метаболическими, гормональными и клиническими нарушениями. Исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о его высокой распространенности при ревматических заболеваниях. Частота выявления МС у пациентов с РА выше, чем в контрольных группах. Одним из основных компонентов МС является абдоминальное ожирение, которое широко распространено у пациентов с РА. Жировая ткань — высокоактивный эндокринный орган, который продуцирует большое число различных провоспалительных цитокинов и адипоцитокинов (адипонектин, лептин и др.), участвующих в патогенезе РА. Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии МС и его компонентов, важное место в его профилактике отводится проведению эффективной противовоспалительной терапии. Влияние разных схем терапии на частоту МС изучено недостаточно.

Проведенное исследование показало, что у пациентов с ранним РА до назначения противовоспалительной терапии частота МС (критерии IDF) выше, чем в контроле – 44% (относительный риск – 2,6). Компоненты МС: гипергликемия (ОР=3,4) и гипоальфахолестеринемии (снижения уровня ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин; <1,3 ммоль/л у женщин) (ОР=4,6) встречались чаще у пациентов с РА по сравнению с контролем, $p < 0,05$. Клинические (индексы DAS 28, SDAI, CDAI) и лабораторные (увеличение уровней СРБ, СОЭ) проявления активности раннего РА ассоциировались с наличием МС и его компонентов: повышенным объемом талии и снижением уровня ХС ЛПВП ($p < 0,05$). У пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов метаболического синдрома наблюдалось увеличение частоты клинических (ИБС –27%, ХСН–18%) и субклинических (гипертрофия миокарда левого желудочка –58%, наличие атеросклеротических бляшек –75%, утолщение КИМ – 73%) проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и ассоциировалось с высоким кардиоваскулярным риском.

Сравнительный анализ параметров КСТ у пациентов с ранним РА с группой контроля выявил наличие «ревматоидной кахексии», проявляющейся снижением «тощей» массы на фоне воспалительной активности РА. У больных РА с МС по сравнению с пациентами без такового наблюдается увеличение объема общей массы тела и массы жировой ткани.

Лечение метотрексатом (МТ) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) пациентов с ранним РА на фоне снижения активности заболевания, ассоциировалось с уменьшением ОТ на 2,3%, ХС ЛПВП на 21%; снижением индекса атерогенности на 11,5% ($p < 0,05$). У пациентов с ранним РА через 24 недели при использовании разных схем терапии, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания, метаболические эффекты были различны. Эффективная монотерапия МТ приводила к снижению частоты МС на 37%, АО – на 33%, гипертриглицеридемии – на 43%, гипергликемии – на 22%, индекса атерогенности – на 42%; напротив, комбинированная терапия МТ и ГИБП ассоциировалась со снижением частоты МС – на 10%, АО – на 12%, гипертриглицеридемии – на 10%, индекса атерогенности на 61%.

Исходные показатели объема жировой ткани у пациентов с умеренной/высокой степенью активности РА были в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами, достигших ремиссии/низкой степени активности. Влияние разных схем терапии на параметры КСТ разнонаправлено: повышение жировой и общей массы на 9% и 2,8%, соответственно наблюдается при использовании комбинированной терапии, нарастание «тощей» массы на 2,5% – на фоне монотерапии МТ. До назначения терапии у пациентов с ранним РА, выявлено увеличение концентрации адипонектина, снижение уровня лептина и отношения Л/А (показатель ИР) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявлена прямая взаимосвязь уровня лептина и отношения Л/А с показателями ожирения (ОТ и ИМТ), массой жировой ткани, острофазовыми показателями, ($p < 0,05$).

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. При раннем РА до назначения противоревматической терапии наблюдается увеличение частоты метаболического синдрома и его компонентов, определение которого целесообразно проводить, используя классификационные критерии IDF 2005 г.

2. Ассоциация компонентов метаболического синдрома с индексами активности ревматоидного артрита и острофазовыми показателями обусловлена ревматоидным воспалением.

3. При определении количественного состава тела у пациентов с ранним ревматоидным артритом до назначения противоревматической терапии наблюдается «ревматоидная кахексия». Монотерапия МТ сопровождается нарастанием «тощей» массы, комбинированная терапия – повышением жировой и общей массы. Увеличение массы жировой ткани ассоциируется с недостаточной эффективностью противоревматической терапии.

4. Терапия пациентов с ранним РА, уменьшая активность заболевания, позитивно модифицирует компоненты МС (снижает объём талии, увеличивает уровень липопротеидов высокой плотности).

5. Установленная связь между увеличением уровня лептина с ожирением и активностью раннего РА позволяет рассматривать его в качестве маркера не только метаболических нарушений, но и ревматоидного воспаления.

Заключение

На основании экспертизы рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите», представленной Ю.Н. Горбуновой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», представляется возможным сделать заключение о том, что представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – «Ревматология». В автореферате и материалах восьми статей, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и

одиннадцати тезисах достаточно полно отражены основные положения исследования.

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

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

1. Стародубову Антонину Владимировну, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующую отделом лечебного и профилактического питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

2. Мясоедову Светлану Евгеньевну, доктора медицинских наук, профессора, заведующую кафедрой терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России.

В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Член комиссии

д.м.н., профессор Алексеева Л.И.

Член комиссии

д.м.н. профессор Гордеев А.В.

д.м.н. Амирджанова В.Н.

Подпись Амирджанова В.Н.
Амирджанова В.Н.
ЗАВЕРЯЮ.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А.Насонова»
д.м.н. В.Н. Амирджанова
23.04.18

