

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

д.м.н., профессор, академик РАН

/02.09.2015/

Насонов Е.Л.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» выполнена в лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений отдела сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Горбунова Юлия Николаевна работала младшим научным сотрудником в лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений отдела сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В 2008 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тульский государственный университет» по специальности «лечебное дело».

В 2014г. окончила очную академическую аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Федеральным государственным бюджетным научным учреждением "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" выдано удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов.

Научный руководитель: Попкова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений отдела сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Горбуновой Юлии Николаевны «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» тема № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (государственный регистрационный номер: 01200907561). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол № 6 от 16 февраля 2012 г.).

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

Работа посвящена уточнению взаимосвязи хронического воспаления с развитием метаболического синдрома (МС) и его компонентов у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА).

Задачами данного исследования стали: определение частоты МС и его компонентов у пациентов с ранним РА; анализ связей клиническо-иммунологических проявлений раннего РА с МС и его компонентами; выявление частоты клинических и субклинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с РА в зависимости от наличия МС и его компонентов; изучение взаимосвязи абдоминального ожирения, количественного состава тела, уровней адипоцитокинов с активностью раннего РА; определение метаболических эффектов монотерапии метотрексата (МТ) и комбинированной терапии (МТ в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами) у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении.

В исследование было включено 74 пациента (54 женщины и 20 мужчин) с ранним РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР имени В.А. Насоновой» в период с января 2012 г. по апрель 2013 г.. Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), длительность заболевания менее 1 года, умеренная и высокая активность, отсутствие опыта приема базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов. В исследовании преобладали женщины (72%) среднего возраста с длительностью заболевания 7,0 [4,0;8,0] мес. Большинство пациентов (68%) были позитивны по РФ (68%) и АЦЦП (80%), имели высокую клиническую (DAS 28 >5,1) и лабораторную (СОЭ >22 мм/ч, СРБ >20 мг/л) активность заболевания. У 15 (20%) пациентов артрит был неэрозивным. Большинство пациентов (78%) имели II функциональный класс. Внесуставные проявления (ревматоидные узелки) наблюдались у 14% больных РА. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Протокол исследования включал два этапа: 1-первичное обследование пациентов с оценкой клинических, антропометрических (измерение роста, веса, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ)) данных, показателей суставного статуса, индексов активности, биохимическое и иммунологическое исследование крови, определение уровня АЦК, обследование сердечно-

сосудистой системы, количественного состава тела методом ДРА; 2 этап - после обследования всем пациентам назначена монотерапия метотрексатом (МТ) подкожно 10 мг в неделю с постепенной эскалацией дозы до 20-25 мг в неделю (в зависимости от переносимости). Через 3 месяца от начала лечения оценивали эффективность терапии: в случае достижения ремиссии (SDAI <3,3) или хорошего терапевтического ответа (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) пациенты продолжали получать монотерапию МТ. При недостаточной эффективности (отсутствии достижения к этому моменту ремиссии или хорошего терапевтического ответа) к терапии присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ингибиторы ФНО-альфа (адалimumаб в дозе 40 мг/2 нед. подкожно; цертолизумаб пэгол 200-400 мг/мес.). В отдельных случаях по особым показаниям был назначен абатацепт в дозе 750-1000 мг 1 раз в мес., тоцилизумаб 8мг/кг 1 раз в месяц. Длительность наблюдения составила 24 недели.

Из первично обследованных больных ранним РА с умеренной и высокой активностью заболевания (индекс активности DAS28>3,2), к 24-й неделе терапии сформированы две группы: 1-я группа, состоящая из 34 пациентов; принимавших метотрексат от 10-25 мг/неделю подкожно (средняя доза 11,5 мг/нед.); 2-я группа (комбинированная терапия МТ и ГИБП) – из 40 пациентов, которым при недостаточной эффективности МТ назначены ГИБП – ингибиторы ФНО-альфа (адалimumаб (n=24), цертолизумаб пэгол (n=9)), абатацепт (n=6), тоцилизумаб (n=1). Через 24 нед. терапии проводили комплекс обследования, аналогичный первичному.

На визитах (при включении и через 24 недели наблюдения) пациенты были осмотрены ревматологом и кардиологом. Ревматологом проводилась оценка анамнестических данных, клинического статуса, антропометрических параметров, наличие традиционных факторов риска с оценкой суммарного риска ССО по шкале SCORE, степени кардиоваскулярного риска (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2011) на каждом визите. У пациентов с ранним РА и в группе контроля определял наличие МС, используя критерии Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP/АТР III 2004) и Международной диабетической федерации (IDF 2005). Проводилось стандартное исследование биохимических и иммунологических показателей крови, С реактивного белка (СРБ), постановка панели адипоцитокинов (адипонектин и лептин), выполнялась двухэнергетическая абсорбциометрия (для определения количественного состава тела) в начале и через 6 месяцев приема терапии. Кардиолог осуществлял обследование сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексного сканирования (УЗДГ) сонных артерий), уточнял наличие традиционных факторов риска с оценкой суммарного риска ССО по шкале SCORE, определял степени кардиоваскулярного риска согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов.

По результатам исследования, показано, что частота МС при использовании классификационных критериев IDF и NCEP/АТР III у пациентов с ранним РА была выше, чем в контрольной группе: 44 против 23% и 35 против 10% соответственно. При сравнении встречаемости компонентов МС по критериям IDF между пациентами с РА и группой контроля достоверные различия наблюдались в частоте снижения ХС ЛПВП и гипергликемии натощак; при использовании критериев NCEP/АТР III — в

частоте низких значений ХС ЛПВП. Различий по встречаемости других компонентов по критериям IDF и NCEP/АТР III не наблюдалось. Компоненты МС имели положительную и отрицательную корреляцию с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания.

Показано, что пациенты с РА и МС были старше по возрасту по сравнению с пациентами без МС. Различий по клиническим проявлениям, длительности, активности РА между больными РА с и без МС не наблюдалось. Клинические (индексы DAS 28, SDAI, CDAI) и лабораторные (увеличение уровней СРБ, СОЭ) проявления активности раннего РА ассоциировались с наличием МС и его компонентов: повышенным ОТ и снижением уровня ХС ЛПВП.

По результатам работы отмечено, что у пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов МС наблюдалось увеличение частоты клинических (ИБС — 27%, ХСН — 18%) и субклинических (гипертрофия миокарда левого желудочка — 58%, наличие атеросклеротических бляшек — 75%, утолщение комплекса интима-медиа — 73%) проявлений поражения сердечно-сосудистой системы и ассоциировалось с высоким кардиоваскулярным риском.

Выявлено, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением были старше по возрасту, имели более высокий индекс активности DAS 28 и значение ВАШ по мнению пациента и врача по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ИМТ. Показатели лабораторной активности (уровни СОЭ и СРБ) также были выше в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ 25 кг/м².

При выполнении двухэнергетической абсорбциометрии для определения количественного состава тела, показано, что при отсутствии достоверных различий со стороны антропометрических показателей (ОТ, массы тела, ИМТ) пациенты с РА имели меньшую массу «тощей» ткани по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о наличии «ревматоидной кахексии» на фоне воспалительной активности РА. У пациентов с РА и МС увеличение ИМТ, ОТ и массы тела ассоциировалось с большей массой жировой ткани при отсутствии различий в массе «тощей» ткани.

Показано, что 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 инсулинорезистентности) по сравнению с группой контроля. Отмечена прямая взаимосвязь уровня лептина и отношения Л/А с показателями ожирения (ОТ и ИМТ), массой жировой ткани, острофазовыми показателями.

В работе продемонстрировано, что 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%; снижение миндекса атерогенности (ИА) на 11,5%. Указанные изменения были наиболее выражены в группе больных РА, достигших

ремиссии/низкой активности. У пациентов с ранним РА через 24 недели при использовании разных схем терапии, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания, метаболические эффекты различны. Эффективная монотерапия МТ приводила к снижению частоты МС на 37%, АО на 33%, гипертриглицеридемии на 43%, гипергликемии на 22%, ИА на 42%; напротив, комбинированная терапия МТ и ГИБП ассоциировалась со снижением частоты МС на 10%, АО на 12%, гипертриглицеридемии на 10%, ИА на 61%.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автором проведен анализ данных специальной литературы, посвященных теме исследования. Совместно с научным руководителем была сформулирована цель исследования, определены задачи, разработан план исследования, в соответствии с которым диссертант осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов. Диссертант самостоятельно выполнял сбор и оценку клинико-anamнестического и суставного статуса больных с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Для выполнения работы автор освоила современную иммунологическую методику постановки панели адипоцитокинов. Разработана специальная электронная база для хранения и статистической обработки данных, проведен статистический анализ. На основе полученных данных сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ранним РА, не получающих противоревматическую терапию, установлена высокая частота МС и его компонентов, ассоциация последних с индексами активности РА, клиническими и лабораторными проявлениями заболевания.

У пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов МС наблюдается высокая частота клинических (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и субклинических (увеличение толщины комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и гипертрофии левого желудочка) проявлений поражения сердца и сосудов.

Впервые в Российской Федерации у пациентов с ранним РА с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии определен КСТ. При раннем РА наблюдается снижение «тощей» массы и взаимосвязь увеличения массы жировой ткани с активностью заболевания. Указанные изменения параметров КСТ косвенно свидетельствуют о наличии «ревматоидной кахексии».

Продемонстрированы метаболические эффекты разных схем терапии у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении: уменьшение показателя объема талии (ОТ), увеличение концентрации антиатерогенного липопротеида со снижением значения индекса атерогенности (ИА). Установлено, что влияние

терапии на параметры КСТ разнонаправлено: монотерапия МТ способствует нарастанию «тощей» массы, комбинированная терапия (МТ и ГИБП) — повышению жировой и общей массы. Также показано, что снижение частоты МС на фоне монотерапии МТ более выражено по сравнению с комбинированной терапией у пациентов с ранним РА в 6-месячном наблюдении. Доказано, что у пациентов с ранним РА увеличение массы жировой ткани ассоциируется с недостаточной эффективностью противоревматической терапии. Установленная связь между концентрацией лептина с ожирением и активностью раннего РА подтверждает его участие в развитии метаболических нарушений и ревматоидного воспаления.

Практическая значимость

В практику здравоохранения по итогам проведенной работы для определения МС у пациентов с ранним РА рекомендовано внедрение критериев IDF, имеющих более жесткие параметры оценки ОТ и уровня глюкозы. Ранняя диагностика МС и сочетание его компонентов позволяют выделять группы пациентов с РА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. Формирование групп риска способствует более рациональному использованию ресурсов первичного звена здравоохранения и проведению ранней профилактики ССО. У пациентов с ранним РА ассоциация между массой жировой ткани и антропометрическими показателями (ОТ и ИМТ) в повседневной клинической практике позволяет диагностировать АО, не используя инструментальные методы исследования. При лечении пациентов с ранним РА необходим тщательный мониторинг метаболических нарушений — показателей липидного, углеводного и жирового обмена.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты работы внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» при ведении пациентов с РА и МС, с целью проведения тщательного мониторинга метаболических нарушений — показателей липидного, углеводного и жирового обмена. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), европейских конгрессах EULAR (Мадрид, 2013, Париж, 2014), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015), Школе «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии» (Москва, 2015).

• 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 19 печатных работ: 8 статей и литературный обзор в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 11 тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов.

Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, А. В. Волков, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, О. А. Фомичева, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2015. — № 5. — С.16–23.

2. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) / Е. В. Удачкина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. В. Демидова, М. А. Канонирова, Г. В. Лукина, А. В. Волков, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 164–170.

3. Кардиоваскулярный риск у больных ранним РА до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА) / Ю. Н. Горбунова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. И. Маркелова, Ю. О. Корсакова, О. А. Фомичева, Д. С. Колмакова, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, А. В. Смирнов, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 4. — С. 381–387.

4. Метаболический синдром при ревматоидном артрите: роль адипонектина (предварительные результаты) / Ю. Н. Горбунова, Т. В. Попкова, Л. В. Кондратьева, Д. С. Новикова, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — №4. — С. 391–395.

5. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные) / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, И. Г. Кириллова, Ю. Н. Горбунова, Е. И. Маркелова, Е. Л. Лучихина, О. А. Фомичева, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Л. А. Божьева, А. В. Смирнов, А. В. Волков, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2015. — №1. — С. 24–32.

6. Роль жировой ткани при ревматоидном артрите / Л. В. Кондратьева, Ю. Н. Горбунова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Клиническая медицина. — 2014. — № 6. — С. 62-66.

7. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом / Л. В. Кондратьева, Т. А. Панафилина, Е. В. Герасимова, Ю. Н. Горбунова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Современная ревматология. — 2014. — № 3. — С. 23-27.

8. Уровень N-концевого натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов / И.Г. Кириллова, Л.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова, С.И. Глухова, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова, К. А. Касумова, С.А. Владимиров, М.А. Канонирова, Г.Л.Лукина, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2016. — № 5. — С.19–26.

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» 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 Горбуновой Юлии Николаевны «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» 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 Горбуновой Юлии Николаевны «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". На заседании присутствовало 39 человек, из них 35 члены Учёного совета. Результаты голосования: "за" - 35 человек, "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 16 от 7 июля 2015г.

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



В.Н. Амирджанова