

«УТВЕРЖДАЮ»:  
директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН  
д. м. н., профессор, академик РАМН  
Насонов Евгений Львович

2014 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
Российской академии медицинских наук

Диссертация «Комплексная диагностика ревматоидного артрита с использованием высокочастотной сонографии» выполнена в лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук.

В период подготовки диссертации соискатель Осипянц Рита Александровна обучалась в очной академической аспирантуре по специальности «ревматология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук.

В 2007 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2012 г. окончила очную академическую аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» Российской академии медицинских наук.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2014 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель: Волков Александр Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Осипянц Риты Александровны «Комплексная диагностика ревматоидного артрита с использованием высокочастотной сонографии» выполнена по проблеме «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН: тема № 334 «Ранний артрит: кли-

нико-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии», утвержденной РАМН (государственный регистрационный номер 01200810610, УДК 616.72-002.77-07-08).

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

В работе представлены результаты обследования и лечения 144-х больных ревматоидным артритом (РА), поступивших в клинику ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоной» РАМН в период с 2009 по 2012 гг., с диагнозом, соответствующим критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г.

Больные были разделены по длительности болезни на 2 группы: 1-ю (n=25) составили пациенты с ранним РА (РРА; длительность болезни до 2-х лет), 2-ю (n=119) – больные с длительно текущим РА (ДтРА; длительностью более 2-х лет).

Пациенты с ДтРА были значимо старше (53 [43;58] года), чем больные с РРА (47 [39;52] лет;  $p=0,012$ ). Преобладали лица женского пола (120 - женщин и 24 – мужчин), с дебютом болезни в возрастной категории до 55 лет (89,6%) и серопозитивным статусом по IgM ревматоидному фактору (РФ) (80%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (82%).

Большинство пациентов имели высокую активность иммуновоспалительного процесса (75%), II функциональный класс РА (75%), II-III рентгенологическую стадию по Steinbrocker (31,9% и 52,7% соответственно). Достоверных межгрупповых отличий в отношении клинико-иммунологического статуса пациентов выявлено не было.

Большая часть больных (89,6%) получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): тоцилизумаб (ТЦЗ) - 31,9% (n=46); инфликсимаб - 12,5% (n=18); ритуксимаб - 25% (n=36); абатацепт - 20,1% (n=29). Монотерапию метотрексатом (в ряде случаев с низкими дозами глюкокортикоидов) получали 10,4% (n=15). Доза метотрексата варьировала от 7,5 до 25 мг, в среднем составив  $13,5 \pm 11,4$  мг в нед.

Всем пациентам осуществлялась комплексная диагностика РА: клиническая оценка суставов, лучевые методы визуализации костно-суставного аппарата (рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов) и лабораторные исследования.

УЗИ кистей и стоп (суставы запястья, I-V пястно-фаланговые суставы (ПФС), I-V проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС), II-V плюснефаланговые (ПлФС) суставы выполняли на аппарате «Voluson-i» (GE, США) с мультисекторным линейным датчиком (4-13МГц) в режимах «серой» шкалы (B-режим) и энергетического доплеровского картирования (ЭД; PRF-300-600Hz, низкий фильтр, динамический диапазон - 20-40dB).

Согласно полученным результатам, признаки синовита суставов кистей по данным сонографии выявлялись значимо чаще, чем при учете числа припухших (ЧПС) и числа болезненных суставов (ЧБС): 60% против 55% и 54%, соответственно;  $p<0,01$ ). Анализ синовита суставов стоп также подтвердил превосходство сонографии в диагностике воспалительного процесса (78%), по сравнению с клиническим осмотром (ЧПС – 45% и ЧБС – 54%), соответственно;  $p<0,0001$ .

Сравнительный анализ сонографических признаков синовита с клинико-лабораторными параметрами активности у наших пациентов установил тесные корреляции УЗ-индексов кисти (в том числе одного сустава запястья) в режиме «серой» шкалы с большинством клинических и лабораторных показателей воспаления.

Эрозивные изменения при УЗИ выявлялись вдвое чаще в суставах кистей (96 и 48%, соответственно;  $p < 0,001$ ) и почти в 2,7 раз - при исследовании стоп (89 и 33%;  $p = 0,09$ ), чем по данным рентгенографии.

Данные сонографии подтвердили наиболее частое поражение «таргетных» или целевых суставов кистей и стоп (ЛЗС/МЗС, II и III ПФС, III ПМФС, II и V ПлФС), исследование которых дает возможность рано диагностировать воспалительные и деструктивные изменения при РА.

Оценка информативности сонографии, рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) показала более высокую чувствительность УЗИ и МРТ в сравнении с рентгенографией в диагностике ранних структурных изменений. Детальный анализ локализации эрозий продемонстрировал хорошую степень гармонизации результатов исследования и низкую частоту ложноотрицательных значений УЗИ.

В работе исследована значимость сонографического индекса эрозий наиболее часто поражаемых суставов кистей (УЗ-Эр-10) для оценки скорости прогрессирования РА у 100 пациентов с различным возрастом начала болезни.

Полученные результаты позволяют рассматривать увеличение индекса УЗ-Эр-10  $\geq 3$  за 6 мес. наблюдения в группе РРА как потенциальный маркер неблагоприятного прогноза болезни.

Использование количественной оценки деструктивных изменений при помощи УЗИ - доступный метод ранней верификации пациентов с быстро прогрессирующим течением РА, нуждающихся исходно в более агрессивной терапии.

С целью мониторинга терапевтического ответа у 42 пациентов, получавших ТЦЗ, проведена динамическая оценка УЗ-признаков синовита суставов кистей через 6 мес. наблюдения. Установлено достоверное уменьшение выраженности воспаления по данным «серой» шкалы в обеих группах, а в режиме ЭД - только у пациентов с РРА.

К 6 мес. терапии УЗ - признаки воспалительной активности сохранялись в 75% случаев в режиме доплеровского картирования и в 80,5% - согласно «серой» шкале.

Оценка рентгенологической деструкции через 12 мес. наблюдения у пациентов, получавших ТЦЗ ( $n=42$ ), продемонстрировала минимальное прогрессирование структурного поражения в 13 случаях по данным счета эрозий и в 15 - при анализе общего счета SHS. Большинство случаев прогрессирования пришлось на долю больных ДтРА (84,6% (11/13) и 80% (12/15)), чем на пациентов РРА (15,4% (2/13) и 20% (3/15), соответственно;  $p=0,06$ ).

Весомыми факторами прогноза прогрессирования рентгенологических изменений суставов по общему счету Шарпа (SHS) к 12 мес. осмотра оказались теносиновит локтевого разгибателя запястья по данным сонографии в «серой» шкале (OR=5,46, 95% ДИ: 1,14-25,9;  $p=0,025$ ) и уровень СОЭ после 6 мес. терапии (OR=1,14, 95% ДИ: 0,99-1,32;  $p=0,05$ ). Подобная тенденция прослеживалась по РФ-позитивности (OR=2,32, 95% ДИ: 0,83-6,46;  $p=0,09$ ).

Счет SHS к 12 мес. наблюдения был существенно выше у лиц, сохраняющих к 6 мес. терапии даже минимальный синовит в режиме «серой» шкалы или более 1 гиперваскулярного потока синовии по данным ЭД, в отличие от случаев УЗ-ремиссии ( $p < 0,05$ ). Достоверных ассоциаций между темпами рентгенологического прогрессирования у пациентов с полной и частичной УЗ - ремиссией отмечено не было.

( $p > 0,05$ ), как не наблюдалось значимых различий с клиническим или функциональным статусом больных.

Таким образом, в работе показано, что воспалительная активность при УЗИ суставов имеет место даже у пациентов, достигших клинической и функциональной ремиссии, тогда как прогрессирование деструктивного процесса взаимосвязано с персистирующим воспалением по данным сонографии. При этом больные с РРА имеют более высокие шансы достижения клинической и УЗ - ремиссии.

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

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

Выполнен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме, определены задачи и методы для проведения научной работы.

Автор освоил курс по УЗ-диагностике заболеваний суставов под руководством сотрудников лаборатории инструментальной и УЗ – диагностики ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН (руководитель курса - к.м.н. Пушкова О.В.). Изучил методику и возможности сонографии для диагностики и лечения пациентов с РА при участии эксперта EULAR по вопросам сонографии – профессора отдела ревматологии и клинической иммунологии больницы при университете Шарите (Берлин, Германия) М. Backhaus. Самостоятельно проводил УЗИ суставов и оценивал патологические изменения согласно критериям OMERACT.

Полученные результаты были обобщены, проанализированы и обсуждены, сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику обследования и ведения пациентов.

#### **Научная новизна**

Впервые в России определен алгоритм методики УЗИ мелких суставов кистей и стоп, позволяющий осуществлять детальную оценку воспалительных и деструктивных изменений суставов у пациентов с РА.

Предложен УЗ - индекс эрозий наиболее часто поражаемых суставов кистей (УЗ-Эр-10) для оценки темпов прогрессирования деструкции и прогнозирования неблагоприятного течения болезни у пациентов с ранним РА (РРА).

Впервые в России проведен УЗ-мониторинг эффективности терапии ГИБП (тоцилизумаб) с помощью сонографии суставов кистей. Доказана целесообразность применения ЭД для объективизации активности синовиального воспаления и возможность использования упрощенных УЗ - индексов синовита суставов доминирующей кисти (В-режим) в группе РРА.

Впервые в России изучена связь клинико-лабораторной и УЗ – ремиссии с динамикой рентгенологического прогрессирования. Показано несоответствие сонографических параметров воспаления с клиническим и функциональным статусом пациентов, тогда как прогрессирование деструктивного процесса взаимосвязано с персистирующим субклиническим синовитом.

### **Практическая значимость**

Обосновано включение сонографии суставов кистей и стоп с использованием энергетического доплеровского картирования в комплексный алгоритм обследования пациентов с РА.

Разработана методика использования УЗИ для точной оценки активности синовиального воспаления и прогнозирования развития деструкции суставов при РА.

Продемонстрирована необходимость применения сонографии для оценки эффективности терапии и выявления предикторов неблагоприятного течения болезни, прежде всего прогрессирования деструкции.

### **Внедрение в практику**

Основные результаты работы, проведенной в рамках программы «Ранний артрит: клиничко-диагностические особенности, исходы, принципы активной терапии» (тема № 334), утвержденной РАМН (государственный регистрационный номер 01200810610, УДК 616.72–002.77–07–08), внедрены в клиническую практику ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН и НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД» г. Москвы.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодной научной конференции «Новые подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (Москва, 2009), II Всероссийском конгрессе ревматологов России, (Ярославль, 2011), I Евразийском конгрессе ревматологов (Алматы, 2012), Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике», (Владимир, 2012), VI съезде ревматологов России (Москва, 2013), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), а также на ежегодных Европейских конгрессах ревматологов EULAR (Лондон, 2011; Берлин, 2012; Мадрид, 2013; Париж 2014).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН 04 марта 2014 года (директор – академик РАМН Е.Л.Насонов).

Материалы диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах: по результатам диссертации опубликовано 32 печатных работы, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 27 тезисов, в том числе 9 - в международной печати.

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 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 наук.

Диссертация «Комплексная диагностика ревматоидного артрита с использованием высокочастотной сонографии» Осипянц Риты Александровны рекомендуется к

защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.22 – ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Российской академии медицинских наук.

На заседании присутствовало 25 из 36 членов ученого совета. Результаты голосования: «за» – 25 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет; протокол № 9 от 4 марта 2014 г.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН,  
доктор медицинских наук



Амирджанова В.Н.