ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Аршинова Андрея Владимировича
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на диссертацию Каратеева Романа Андреевича на тему: «Клинико-иммунологические особенности миокардиальной дисфункции при системной красной волчанке» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 Ревматология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Каратеева Романа Андреевича посвящена актуальной проблеме современной ревматологии — раннему выявлению миокардиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой. Значимость выбранной темы определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин неблагоприятного прогноза у пациентов с СКВ, а поражение миокарда может длительное время протекать субклинически, не сопровождаясь очевидными клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении СКВ, вопросы раннего выявления сердечной недостаточности и предшествующих ей нарушений функции миокарда у данной категории больных остаются недостаточно разработанными. Особую сложность представляет то, что стандартные эхокардиографические показатели, прежде всего фракция выброса левого желудочка, не всегда позволяют выявить начальные нарушения сократительной функции. Между тем именно ранние изменения миокарда могут определять дальнейшее формирование сердечной недостаточности и влиять на отдаленный прогноз.

В этой связи применение speckle tracking эхокардиографии с оценкой глобальной продольной деформации левого желудочка имеет существенное значение. Данный метод позволяет выявлять субклиническую систолическую дисфункцию при сохраненной фракции выброса и может использоваться как инструмент раннего кардиологического мониторинга у больных СКВ.

Не менее важным является изучение лабораторных биомаркеров, отражающих различные патофизиологические механизмы поражения

миокарда. NT-proBNP традиционно применяется для оценки сердечной недостаточности, однако при СКВ его диагностическая информативность может ограничиваться влиянием внесердечных факторов. В этой связи изучение sST2 и Гал-3, связанных с воспалением, фиброзом и ремоделированием миокарда, представляется научно и практически обоснованным.

Таким образом, диссертационное исследование Каратеева Р.А., направленное на изучение клинико-иммунологических особенностей миокардиальной дисфункции при СКВ и возможностей ее раннего выявления с использованием STE и биомаркеров, является своевременным, актуальным и имеющим существенное значение для ревматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель диссертационной работы сформулирована четко и соответствует актуальной научной задаче. Поставленные задачи последовательно раскрывают основные направления исследования: оценку частоты нарушения ГПД ЛЖ и диастолической дисфункции, анализ связи миокардиальной дисфункции с традиционными факторами риска и клинико-иммунологическими проявлениями СКВ, определение факторов, ассоциированных с повышением уровней биомаркеров, уточнение их диагностических уровней и построение многофакторной модели риска.

Клинический материал исследования является достаточным для решения поставленных задач. В работу включены 100 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, установленным в соответствии с критериями SLICC/ACR 2012 года, а также 30 относительно здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Пациенты проходили обследование на базе специализированного ревматологического учреждения, что обеспечило клиническую однородность и полноту обследования.

Критерии включения и невключения сформулированы обоснованно. Исключение пациентов с установленным антифосфолипидным синдромом и ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями позволило уменьшить влияние конкурирующих причин поражения миокарда и сосредоточить исследование на связи миокардиальной дисфункции именно с СКВ.

Методический уровень работы соответствует поставленной цели. Автором использованы клиническая оценка, определение активности СКВ по SLEDAI-2K, анализ иммунологических показателей, оценка традиционных факторов

риска сердечно-сосудистых заболеваний, стандартная эхокардиография, допплеровские методы, STE с определением ГПД ЛЖ, а также определение NT-proBNP, sST2 и Гал-3.

Статистический анализ выполнен с применением методов, адекватных характеру данных и задачам исследования. Использованы методы описательной статистики, сравнительного анализа, корреляционного анализа, оценка отношений шансов, ROC-анализ и многофакторное моделирование. Это позволило не только описать частоту изучаемых нарушений, но и определить факторы, ассоциированные с миокардиальной дисфункцией, а также оценить диагностическую значимость отдельных биомаркеров и их сочетания.

Выводы диссертации логично следуют из представленных результатов, соответствуют цели и задачам исследования, не являются декларативными и подтверждаются приведенными данными. Практические рекомендации сформулированы на основании собственных результатов автора и имеют прикладное значение для ревматологической практики.

Достоверность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом клинического материала, четкой характеристикой обследованных пациентов, наличием контрольной группы, использованием современных инструментальных и лабораторных методов, а также корректной статистической обработкой данных.

Следует отметить, что в работе анализируется не только сам факт нарушения ГПД ЛЖ, но и его связь с клиническими и иммунологическими параметрами СКВ, поражением почек, активностью заболевания, терапией и уровнями биомаркеров. Такой подход позволяет рассматривать полученные результаты как внутренне согласованные и клинически интерпретируемые.

Особое значение имеет сопоставление стандартных эхокардиографических данных с результатами STE. Отсутствие достоверных различий по фракции выброса левого желудочка между больными СКВ и контролем при высокой частоте снижения ГПД ЛЖ у пациентов с СКВ подтверждает целесообразность применения более чувствительных методов оценки миокардиальной функции.

Достоверность работы также повышает оценка нескольких биомаркеров, отражающих различные механизмы поражения миокарда. NT-proBNP характеризует растяжение миокарда, sST2 связан с воспалением, фиброзом и ремоделированием, Гал-3 отражает процессы фиброза и иммунной

активации. Их сопоставление с показателями STE и параметрами эхокардиографии делает выводы автора более обоснованными.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы и отражает ее основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная новизна работы определяется тем, что автором проведено комплексное исследование миокардиальной дисфункции у больных СКВ с одновременной оценкой клинических проявлений заболевания, иммунологических параметров, традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, показателей эхокардиографии, STE и уровней кардиомаркеров.

В работе показано, что у больных СКВ при сохраненной фракции выброса левого желудочка значительно чаще выявляется нарушение ГПД ЛЖ. Снижение ГПД ЛЖ обнаружено у 65% пациентов с СКВ и только у 16,6% лиц контрольной группы. При этом фракция выброса левого желудочка в группах достоверно не различалась, что подтверждает ограниченную чувствительность стандартной эхокардиографии для выявления ранней систолической дисфункции.

Автором установлено, что у пациентов с СКВ миокардиальная дисфункция связана не только с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, но и с особенностями течения основного заболевания. Нарушение ГПД ЛЖ ассоциировалось с активностью СКВ, поражением почек, гипокомплементемией, повышением дозы глюкокортикоидов, а также рядом лабораторных и иммунологических показателей. Эти данные расширяют представления о роли иммуновоспалительных механизмов в развитии раннего поражения миокарда при СКВ.

Важным результатом исследования является оценка уровней sST2 и Гал-3 у больных СКВ. Автором показано, что повышение данных биомаркеров ассоциировано с активностью заболевания, клинико-иммунологическими проявлениями СКВ и признаками миокардиальной дисфункции. У пациентов с повышенными уровнями NT-proBNP, sST2 и Гал-3 чаще выявлялись признаки как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Особое значение имеет анализ диагностической ценности изученных биомаркеров. Для выявления нарушения ГПД ЛЖ автором определены пороговые значения NT-proBNP, sST2 и Гал-3. Гал-3 при уровне 1,4 нг/мл продемонстрировал чувствительность 80,0%, специфичность 71,4% и положительную предсказательную ценность 82,8%, что позволяет

рассматривать его как один из наиболее информативных маркеров раннего нарушения ГПД ЛЖ в исследованной когорте.

Научную новизну имеет также разработанная многофакторная модель риска нарушения ГПД ЛЖ. В нее включены уровень Гал-3, sST2, диастолическое артериальное давление, мужской пол, гиперхолестеринемия более 5 ммоль/л, длительность заболевания и наличие нефрита на момент включения в исследование. Согласно ROC-анализу, диагностическая значимость модели характеризуется чувствительностью 86% и специфичностью 71,4%, что свидетельствует о возможности ее дальнейшего использования для выделения пациентов с повышенным риском раннего поражения миокарда.

Таким образом, полученные автором результаты обладают научной новизной, поскольку уточняют частоту, клинические ассоциации и биомаркерные характеристики субклинической миокардиальной дисфункции при СКВ, а также предлагают подход к индивидуализированной оценке риска нарушения ГПД ЛЖ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость диссертационной работы состоит в уточнении роли субклинической миокардиальной дисфункции в структуре сердечно-сосудистого поражения при СКВ. Полученные данные демонстрируют, что у значительной части больных СКВ нарушение сократительной функции миокарда может быть выявлено при помощи STE до снижения фракции выброса и до развития клинически выраженной сердечной недостаточности.

Работа вносит вклад в понимание связи между иммуновоспалительной активностью СКВ и поражением миокарда. Выявленные ассоциации нарушения ГПД ЛЖ с активностью заболевания, нефритом, гипокомплементемией и терапией глюкокортикоидами подтверждают, что миокардиальная дисфункция у больных СКВ не может рассматриваться только как следствие традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.

Практическая ценность исследования заключается в обосновании необходимости включения STE в схему обследования больных СКВ для раннего выявления дисфункции миокарда. Это особенно важно для пациентов без выраженной кардиальной симптоматики и без снижения фракции выброса левого желудочка.

Полученные данные также имеют значение для оптимизации лабораторной диагностики. Автором показано, что для раннего выявления нарушения ГПД ЛЖ целесообразно определять уровни sST2 и Гал-3, которые в исследованной

когорте оказались более информативными, чем NT-proBNP. Это может быть использовано при формировании алгоритмов отбора пациентов для углубленного кардиологического обследования.

Разработанная многофакторная модель риска нарушения ГПД ЛЖ представляет интерес как основа для индивидуализированной оценки вероятности раннего поражения миокарда. Включение в модель как клинических, так и лабораторных параметров отражает многофакторный характер сердечного поражения при СКВ и соответствует современным подходам к персонифицированной медицине.

Уровень внедрения и рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в научную и практическую работу ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

По теме диссертации опубликовано 3 работы, включая 1 обзор литературы и 2 оригинальные статьи с результатами собственных исследований в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России. Также опубликовано 5 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Результаты исследования доложены и обсуждены на профильных научных мероприятиях, включая Всероссийские школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой, научно-практические конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Евразийский конгресс внутренней медицины, APLAR-2024 и Конгресс ревматологов.

Полученные данные целесообразно использовать в работе ревматологических, терапевтических и кардиологических подразделений при обследовании больных СКВ с целью раннего выявления миокардиальной дисфункции. Практические рекомендации автора могут быть применены при формировании программ кардиологического мониторинга у пациентов с активной СКВ, поражением почек, повышенными уровнями Гал-3 и sST2, а также при наличии других факторов риска нарушения ГПД ЛЖ.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования, завершенность работы

Диссертационная работа Каратеева Р.А. изложена на 131 странице машинописного текста и имеет традиционную структуру. Она состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования»,

главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 27 рисунками и содержит 3 дискриминантные модели. Список литературы включает 23 отечественных и 158 зарубежных источников.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность темы, формулирует цель и задачи исследования, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, приводит положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении результатов и личном вкладе.

Первая глава представляет собой обзор литературы, посвященный современным представлениям о СКВ, сердечно-сосудистых проявлениях заболевания, миокардиальной дисфункции как особом варианте поражения сердца при СКВ, инструментальным и лабораторным методам ее диагностики, прогностическому значению миокардиальной дисфункции и подходам к ведению таких пациентов. Обзор литературы последовательно подводит к необходимости проведения собственного исследования.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Автор приводит характеристику обследованных пациентов, критерии включения и невключения, клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистические подходы. Использованные методы обследования соответствуют цели и задачам работы.

Третья глава является основной по объему и содержанию. В ней представлены результаты оценки частоты миокардиальной дисфункции у больных СКВ, связи нарушения ГПД ЛЖ с традиционными факторами риска, клиническими проявлениями, активностью заболевания, иммунологическими нарушениями и поражением почек. Отдельные разделы посвящены диастолической дисфункции, NT-proBNP, sST2 и Гал-3, а также определению их диагностической значимости. Завершает главу анализ факторов, ассоциированных со снижением ГПД ЛЖ, и разработка многофакторной модели риска.

В четвертой главе автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с данными отечественной и зарубежной литературы. Обсуждение написано последовательно, отражает понимание автором патогенетических и клинических аспектов изучаемой проблемы и позволяет оценить место результатов исследования в современной ревматологии.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты работы. Практические рекомендации имеют прикладной характер и направлены на совершенствование ранней диагностики миокардиальной дисфункции у больных СКВ.

Диссертационная работа является завершенным научно-квалификационным исследованием и соответствует паспорту научной специальности 3.1.27 — ревматология.

Достоинства и замечания к диссертационной работе

Диссертационная работа Каратеева Р.А. отличается актуальностью, четкой клинической направленностью, использованием современных методов функциональной диагностики, комплексным анализом биомаркеров и стремлением автора перейти от описательной оценки к формированию модели риска раннего поражения миокарда при СКВ.

К достоинствам работы следует отнести то, что автор рассматривает миокардиальную дисфункцию как клинико-иммунологический феномен, связанный с активностью СКВ, поражением почек, иммунологическими нарушениями и лабораторными маркерами. Это позволяет приблизить результаты исследования к задачам реальной ревматологической практики, где пациент с СКВ оценивается не только по отдельным кардиологическим параметрам, но и в контексте активности системного заболевания.

Принципиальных замечаний по содержанию, методологии, выводам, структуре диссертации и автореферата нет. Вместе с тем в порядке научной дискуссии можно высказать следующие замечания.

1. Работа имеет одномоментный дизайн, что позволило выявить важные ассоциации между нарушением ГПД ЛЖ, клинико-иммунологическими параметрами и биомаркерами. Вместе с тем дальнейшее динамическое наблюдение пациентов позволило бы дополнительно оценить прогностическое значение выявленных факторов и разработанной модели.

2. В работе разработана многофакторная модель риска нарушения ГПД ЛЖ, включающая клинические и лабораторные показатели. В дальнейшем было бы полезно оценить удобство применения данной модели в рутинной клинической практике и определить, какие из ее компонентов могут быть использованы как наиболее доступные ориентиры для первичного отбора пациентов на углубленное кардиологическое обследование.

3. В работе представлен значительный массив клинических, лабораторных и инструментальных данных. Вместе с тем отдельные таблицы и рисунки содержат большой объем информации, что несколько затрудняет

их восприятие и требует внимательного сопоставления с текстовым описанием результатов.

В процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Как, по мнению автора, следует интерпретировать повышение Гал-3 и sST2 у больных СКВ с высокой активностью заболевания и поражением почек: прежде всего как маркеры миокардиальной дисфункции или как показатели системного воспаления и органного поражения?

2. Какие пациенты с СКВ, по мнению автора, должны направляться на STE в первую очередь при ограниченной доступности данного метода: пациенты с высокой активностью заболевания, нефритом, повышенными уровнями Гал-3 и sST2 или все пациенты с СКВ независимо от клинических проявлений?

Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы и не влияют на общую положительную оценку исследования.

Заключение

Диссертационная работа Каратеева Романа Андреевича на тему «Клинико-иммунологические особенности миокардиальной дисфункции при системной красной волчанке», выполненная под руководством доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для ревматологии, — изучены клинико-иммунологические особенности миокардиальной дисфункции при СКВ и обоснованы подходы к ее раннему выявлению.

Автором показана высокая частота субклинического нарушения ГПД ЛЖ у больных СКВ при сохраненной фракции выброса левого желудочка, определены клинико-иммунологические и лабораторные факторы, связанные с миокардиальной дисфункцией, изучена диагностическая значимость NT-proBNP, sST2 и Гал-3, а также разработана многофакторная модель риска нарушения ГПД ЛЖ.

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых

степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационная работа Каратеева Романа Андреевича соответствует паспорту научной специальности 3.1.27 — ревматология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 — ревматология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный

медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации

_____ Аршинов Андрей Владимирович ФИО

«28» 10 2026 г.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных.

Подпись д.м.н. профессора А.В. Аршинова заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор

_____ Мельникова Ирина Михайловна ФИО

Контактная информация: Российская Федерация. 150000. Ярославская область. г. Ярославль. УП.

Революционная. д.5. кафедра пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.:+7 (910) 972 17 10, Адрес электронной почты: a_arshinov@mail.ru