

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора С.Е. Мясоедовой на диссертацию Ю.Н. Горбуновой «Метаболический синдром при раннем ревматоидном артрите», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» (ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой») по специальности 14.01.22 – Ревматология

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе этого лежит ускоренное развитие атеросклероза, обусловленное сочетанием традиционных и специфических для РА факторов риска. Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер кардиоваскулярных факторов, имеющих общую патогенетическую основу. Каждый из этих факторов, как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывают значительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Ключевым фактором в развитии МС считается инсулинорезистентность (ИР), а его компонентами – нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, сочетающиеся с абдоминальным ожирением (АО) и атерогенной дислипидемией (повышение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)). АО является основным компонентом МС и маркером инсулинорезистентности. Жировая ткань является активным эндокринным органом, который продуцирует большое число различных адипоцитокинов (АЦК) (лептин, адипонектин и т.д.), имеющих паракринные и системные эффекты и являющихся маркерами хронического воспаления. В тоже время

жировая ткань секретирует более низкий уровень протективных противовоспалительных АЦК, таких как адипонектин. Рост жировой ткани сопровождается активацией макрофагов, гипоксией, которые в свою очередь способствуют повышенной секреции провоспалительных цитокинов – ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6. Поэтому проблема метаболического синдрома весьма актуальна в ревматологии, учитывая сходные механизмы развития хронического воспаления и растущую частоту ожирения в популяции. В настоящее время большинство больных РА имеют избыточную массу тела или ожирение. В связи с этим обсуждаются вопросы о влиянии ожирения на развитие РА, а также о роли РА в развитии ожирения и МС. Имеющиеся в литературе данные противоречивы. Клинико-диагностические аспекты этой проблемы мало изучены в современной ревматологии. Таким образом, представленная работа, безусловно, актуальна.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с ранним РА, не получающих противоревматическую терапию, установлена высокая частота МС и его компонентов и выявлена ассоциация последних с индексами активности РА, клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, что отражает клинко-патогенетические взаимосвязи РА с МС. Выявлен вариант МС, характеризующийся сочетанием двух и более компонентов, при котором у пациентов с ранним РА наблюдается высокая частота клинических и субклинических проявлений поражения сердца и сосудов. Впервые в Российской Федерации у больных ранним РА с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии определен количественный состав тела (КСТ) и выявлены особенности «ревматоидной кахексии», характеризующейся снижением тощей массы и увеличением жировой массы при нарастании активности. Проанализирована взаимосвязь абдоминального ожирения, КСТ, уровней адипоцитокинов (адипонектин, лептин) с активностью раннего РА. В работе продемонстрированы

метаболические эффекты разных схем терапии (монотерапия метотрексатом и комбинированная терапия: генно-инженерный биологический препарат и метотрексат) и доказана их роль в коррекции нарушений количественного состава тела и дислипидемии в 6-месячном наблюдении у пациентов с ранним РА.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведенное исследование позволило установить, что для определения МС у пациентов с ранним РА рекомендовано внедрение в практику критериев IDF, имеющих более жесткие параметры оценки объёма талии и уровня глюкозы. Ранняя диагностика МС позволит выделить группы пациентов с РА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, что способствует более рациональному использованию ресурсов первичного звена здравоохранения и проведению ранней профилактики ССО. Необходим тщательный мониторинг метаболических нарушений - показателей липидного, углеводного и жирового обмена при лечении пациентов с ранним РА.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется чёткой формулировкой целей и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объёмом клинического материала (74 пациента с ранним ревматоидным артритом, ранее не получающих базисную противовоспалительную терапию), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании проведено тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки. На проведение исследования получено разрешение этического комитета.

Выводы диссертации научно обоснованы, чётко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы и отражают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты работы были доложены на международных и российских конференциях. Опубликовано 19 печатных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объёма и методов исследования

Диссертация Горбуновой Ю.Н. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 207 источника, из которых 14 – отечественных и 193 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами и 5 рисунками. Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы конкретные цели и задачи исследования. В обзоре литературы обсуждаются современные представления о определениях и критериях постановки МС, частоте выявления МС и его компонентов при РА. Отдельная глава посвящена связи компонентов МС с сердечно-сосудистой патологией при РА. Освящен вопрос о определении количественного состава тела у пациентов с РА, методом двухэнергетической абсорбциометрии. Интересна глава о роли адипоцитокинов, а именно адипонектина и лептина при РА. Но пристального

внимания заслуживают литературные данные о влиянии терапии (метотрексат, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа) на компоненты МС (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и липидный профиль) у пациентов с ранним РА.

Во 2-й главе дана подробная клиническая характеристика обследованных больных и методов исследования. Работа выполнена на достаточном клиническом материале (основную группу составило 74 пациента с ранним РА, контрольную – 30 здоровых доноров без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными). Автором подробно описана схема протокола исследования, включающая клинко-антропометрическое и иммунологическое обследование (постановка АЦК), а также скрининг факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ХМ-ЭКГ, дуплексное сканирование сонных артерий, ЭХО-КГ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Дана клинко-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с ранним РА на разных схемах терапии (монотерапия метотрексатом (МТ) и МТ и генно-инженерным биологическим препаратом) до назначения препаратов. Автором грамотно использованы методы описательной статистики, корреляционного анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

В 3-й главе изложены результаты, полученные в результате собственных исследований. С помощью классификационных критериев IDF и NCEP/АТРИИ определена частота МС у пациентов РА и в группе контроля. Отмечены различия в частоте встречаемости определенных компонентов МС в данных группах. Клинические и лабораторные проявления активности раннего РА ассоциировались с наличием МС и его компонентов (повышением объема талии и снижением уровня ХС-ЛПВП). У пациентов с ранним РА при сочетании двух и более компонентов МС наблюдалось увеличение частоты клинических (ИБС, ХСН) и субклинических (ГЛЖ,

наличие атеросклеротических бляшек, утолщение комплекса интима-медиа) проявлений поражения ССС и ассоциировалось с высоким кардиоваскулярным риском. 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. У пациентов с ранним РА через 24 недели при использовании разных схем терапии, несмотря на сопоставимое снижение активности заболевания, метаболические эффекты были различны. В 4-й главе дано обсуждение полученных результатов, сопоставление их с литературными данными.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты. Достаточный клинический материал, современные подходы к исследованию, адекватный статистический анализ не вызывают сомнения в достоверности основных результатов работы. Диссертационная работа изложена хорошим литературным языком.

Принципиальных замечаний к работе Горбуновой Ю.Н. нет. Однако при знакомстве с диссертацией возникают вопросы, которые не умаляют достоинств и значимость работы, но на которые хотелось бы обратить внимание автора:

1. Получали ли пациенты глюкокортикоиды до включения их в исследование и в каком проценте случаев?
2. Какую сопутствующую терапию получали пациенты на протяжении 6 месяцев, помимо базисных противовоспалительных препаратов? Получали ли они статины, метформин, глюкокортикоиды?
3. Выявлялись ли гендерные особенности РА у пациентов с МС?
4. Отмечены ли побочные эффекты проводимой терапии и имелись ли различия в ее переносимости в зависимости от наличия МС?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Горбуновой Ю.Н., выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Попковой Т.В., является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, содержит новые данные которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает всем требованиям пункта 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного
образования

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная
медицинская академия» Минздрава России



С.Е.Мясоедова

Подпись д.м.н., профессора С.Е. Мясоедовой
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Ивановская
государственная медицинская академия» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



Т.Р.Гришина

«5» 09 2018г.