

ОТЗЫВ

**официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Аршинова Андрея Владимировича
на диссертационную работу Сатыбалдыевой Марии Азаматовны
«Венозные тромбозмболические осложнения при ревматоидном артрите,
системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме»,
представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук на диссертационном совете
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.
Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)
по специальности ревматология - 14.01.22**

Актуальность исследования

Диссертационная работа Сатыбалдыевой Марии Азаматовны посвящена актуальной научно-практической проблеме - изучению венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Как известно, ревматические болезни занимают четвертое место в общей структуре заболеваний терапевтического профиля, имеющих высокий риск развития тромбозов. Образование тромбов происходит в результате сложных взаимодействий между компонентами воспаления, эндотелием сосудов, факторами свертывания крови, тромбоцитами и фибринолитической системой крови. Развитие венозных тромбозов ассоциируются с очень высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Согласно статистическим данным, частота острого тромбоза в общей популяции составляет 160 на 100000 населения. При этом данная цифра явно занижена. В дальнейшем острый тромбоз приводит к развитию тяжелых проявлений посттромбофлебитической болезни. Учитывая высокую распространенность венозных тромбозмболических осложнений при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС), вопросы их профилактики и лечения представляются безусловно актуальными и практически значимыми.

**Степень достоверности и обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их новизна**

Основные положения работы, представленной автором, отличаются новизной. Впервые в Российской Федерации установлена частота ВТЭО у пациентов с РА и их взаимосвязь с факторами риска тромбозов и с клинико-лабораторными проявлениями заболевания. Обосновано применение прямых ингибиторов тромбина и показана их эффективность и переносимость для лечения и профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с РА, СКВ и АФС. Выявлены факторы риска тромбоза, влияющие на эффективность и безопасность терапии прямыми ингибиторами тромбина у пациентов с АФС. Впервые при ревматических заболеваниях и ВТЭО валидировано и обосновано применение опросника VEINES-QOL/Sym для оценки качества жизни у этих пациентов.

Все научные положения и выводы работы обоснованы, достоверны и аргументированы, так как они базируются на исследовании достаточного (534 человека) количества больных с РА, СКВ и АФС. Все данные обработаны с применением современных методов статистики и их достоверность не вызывает сомнения. Выводы логически следуют из результатов проведенного исследования и в полном объеме отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные автором, подтверждаются проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе врачам-ревматологам, а также терапевтам и врачам общей практики.

**Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в
научной печати**

По теме диссертации опубликовано 2 литературных обзора, 3 оригинальные статьи, 2 описания случая в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 2

статьи в зарубежных журналах (включены в SCOPUS), 10 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертационная работа построена в традиционной манере, изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 36 отечественных и 175 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 15 рисунками и 2 клиническими примерами.

В вводной части диссертации автор обосновал актуальность изучаемой проблемы венозных тромбоэмболических осложнений при ревматических заболеваниях. Цель работы и поставленные перед исследователем задачи сформулированы однозначно и корректно. Методические подходы к их решению адекватны, информативны и обоснованы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, позволяющим читать работу легко и с интересом. Используемые литературные источники имеют непосредственное отношение к целям, задачам и предмету исследования.

В главе «Материал и методы» изложена структура методического обеспечения работы, в которой применен достаточно полный и адекватный поставленной цели комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Статистическая обработка результатов адекватно выполнена на современном методическом уровне.

Глава «Результаты исследования» состоит из нескольких разделов, посвященных каждой нозологической единице и валидации опросника VEINES/QoL-Sym. Первый раздел посвящен венозным тромбозам у больных РА. При многомерном анализе было продемонстрировано, что риск развития ВТЭО у

больных РА повышается под влиянием следующих факторов: высокой активности заболевания, варикозного расширения вен нижних конечностей, гиперхолестеринемии, АГ, оперативных вмешательств. Примечательно, что результаты исследования не выявили взаимосвязи между развитием ВТЭО и применением глюкокортикоидов. Несомненным достоинством проведенной автором работы является получение формулы прогнозирования ВТЭО при РА, чувствительность которой составила 67%, специфичность 88% и положительная прогностическая точность – 86%. Также рассмотрена профилактика ВТЭО у больных РА и СКВ, которые в большинстве попали в группу высокого риска развития тромбозов по шкале оценки риска у нехирургических больных. Дабигатран этексилат (ДЭ) оказался эффективен и безопасен для профилактики ВТЭО у пациентов с данными нозологиями. Наиболее подробно и детально рассмотрено применение ДЭ у больных АФС в сравнении с варфарином. Так, доказано, что при АФС эффективность ДЭ была сопоставимой с варфарином, а частота кровотечений была ниже при применении дабигатрана. Показано, что на рецидивы тромбозов у пациентов с АФС при терапии ДЭ оказывали влияние молодой возраст пациентов (до 45 лет), длительность АФС больше 10 лет и ожирение. Риск развития кровотечения при терапии ДЭ отмечался при удлинении тромбинового времени более 200 с. Риск развития артериальных тромбозов при терапии ДЭ ассоциировался с наличием сетчатого ливедо, определением полиморфизма С807Т в гене GpIa I (ген гликопротеина I) и Т1565С в гене GpIIIa (ген гликопротеина III), а также наличие предшествующих артериальных тромбозов в анамнезе. Безусловно положительной оценки заслуживает валидация опросника VEINES/QoL-Sym. Автором показано, что он может быть использован для оценки качества жизни в динамике у пациентов с ревматическими заболеваниями и патологией вен нижних конечностей. Таким образом, в работе решены все поставленные задачи.

Глава «Обсуждение» представляет собой исчерпывающий анализ полученных данных в сравнении с имеющимися литературными источниками.

Глава подводит итог и обобщает полученные результаты, проводит сопоставление собственных результатов с данными литературы.

Выводы основываются на собственных данных, полученных в результате исследования, гармонично вытекают из цели и задач. Заключение диссертации представлено 7 выводами, логично следующими из поставленной цели и задач, полностью соответствуют полученным результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы, которые больше связаны с исследованиями на перспективу:

Вопросы:

1. В связи с выявлением более высокой частоты артериальных тромбозов на фоне терапии дабигатрана этексилата, по Вашему мнению, возможно ли добавление антитромбоцитарных препаратов (аспирина или клопидогреля) к терапии подобным больным?

2. Выявлена связь артериальных тромбозов с полиморфизмом генов рецепторов гликопротеина I a и IIIa, может ли это отражать изменение функции тромбоцитов и была ли связь с тромбоцитопенией?

3. Проводилась ли оценка показателя Д-димера у пациентов с венозными тромбозами?

Заключение

Диссертация Сатыбалдыевой Марии Азаматовны «Венозные тромбозэмболические осложнения при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме», выполненная под руководством д.м.н., профессора. Решетняк Татьяны Магомедалиевны, является законченным научно-квалификационным трудом. Диссертационное исследование вносит несомненный вклад в развитие отечественной ревматологии.

Актуальность проблемы, методический подход, новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
пропедевтики внутренних болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Аршинов А.В.

« 15 » марта 2019 г.



Подпись д.м.н., профессора А.В. Аршинова заверяю

Аршинов