

ОТЗЫВ

**официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора
Моисеева Сергея Валентиновича
на диссертационную работу Сатыбалдыевой Марии Азаматовны
«Венозные тромбозэмболические 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

Венозные тромбозэмболические осложнения – важнейшая проблема, связанная с высоким риском для здоровья и жизни пациента, с которой сталкиваются врачи всех без исключения специальностей. Непосредственная угроза жизни больного связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с тромбозэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Так, в течение месяца после выявления тромбоза глубоких вен от ТЭЛА умирает около 6 % пациентов. Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после тромбоза глубоких вен формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей, сопровождающаяся глубокой дезорганизацией работы венозной системы нижних конечностей, с высокой вероятностью развития трофических язв при отсутствии адекватного лечения. Еще одним осложнением ТЭЛА является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла. Тяжелая хроническая постэмболическая легочная гипертензия в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА.

Известно, что при ревматических заболеваниях риск развития ВТЭО повышается. Так, при ревматоидном артрите (РА) венозные тромбозы отмечаются в 2-8 раз чаще, чем в общей популяции, а при системной красной волчанке (СКВ)

частота развития венозных тромбозов выше в 10-14 раз. Вышесказанное диктует необходимость своевременной оценки факторов риска ВТЭО, проведения адекватной профилактики и лечения тромбозов у больных ревматическими заболеваниями. Основной группой препаратов, применяемых на настоящий момент для профилактики ВТЭО, являются антагонисты витамина К. Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в том числе прямых ингибиторов тромбина, на настоящий момент не апробировано у пациентов с АФС.

В настоящем диссертационном исследовании автор изучает значимые факторы риска развития ВТЭО при РА, частоту развития ВТЭО и кровотечений при приеме ПОАК у больных СКВ и РА, возможность применения ПОАК как альтернативы варфарину у пациентов с АФС. Отдельной задачей автор ставит анализ влияния различных факторов, в том числе наследственных, на частоту осложнений при терапии прямыми ингибиторами тромбина у больных. Хроническая венозная недостаточность влияет на качество жизни пациентов. В работе уделено внимание и качеству жизни пациентов с ревматическими заболеваниями и венозными тромбозами – проводится валидация опросника VEINES-QOL/Sym.

Учитывая вышесказанное, настоящее диссертационное исследование, без сомнения, является актуальным и значимым для современного научного медицинского сообщества, так как ставит важные задачи и предлагает рациональные пути решения.

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

Цель и задачи исследования сформулированы четко и корректно.

Не вызывает сомнений новизна основных положений работы. Так, впервые в России установлена частота ВТЭО у пациентов с РА и их взаимосвязь с факторами риска тромбозов и с клинико-лабораторными проявлениями заболевания. Впервые в мире 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, а также выявлены эндогенные и экзогенные факторы риска тромбоза, влияющие на эффективность и безопасность терапии прямыми ингибиторами тромбина у пациентов с АФС. Впервые в России при ревматических заболеваниях и ВТЭО валидировано и обосновано применение опросника VEINES-QOL/Sym для оценки качества жизни у этих пациентов.

Работа проведена на достаточном клиническом материале (всего 534 пациента с РА, СКВ и АФС), с оптимальной длительностью проспективного наблюдения и проведением комплексного обследования больных, что позволило автору сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации. Для обработки полученных данных использовались современные и надежные статистические методы. Выводы логичны и четко соответствуют поставленным задачам. Все результаты диссертации Сатыбалдыевой М.А., положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты исследования в полной мере отражены в печатных работах. 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, 1 оригинальная статья и 1 описание случая 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

Диссертация имеет общепринятую традиционную структуру. Текст изложен на 171 странице. Диссертационное исследование состоит из введения (с обоснованием актуальности и научной новизны, формулировкой целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту), четырех глав (обзор литературы, изложение используемых материалов и методов, представление собственных результатов, их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы с привлечением 175 зарубежных источников и 36 отечественных. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками и 49 таблицами, приводятся 2 клинических примера.

В главе «Введение» автором обоснована актуальность изучения проблемы ВТЭО у больных ревматическими заболеваниями. Цели исследования и поставленные задачи сформулированы четко и понятно. Убедительно представлена научная новизна исследования и определена значимость для практической деятельности.

Первая глава представлена обзором литературных данных, который изложен правильным литературным языком и легко читается. В обзоре литературы достаточно широко освещено и проанализировано состояние проблемы изучения ВТЭО у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом в России и за рубежом. Автором подробно рассмотрены механизмы развития гиперкоагуляции у больных РА, индуцированной воспалением. Обращается внимание на то, что несмотря на имеющиеся данные метаанализов о повышенном риске ВТЭО у больных РА, связь между данными состояниями изучена недостаточно, остаются вопросы о значимости влияния активности РА, традиционной медикаментозной терапии (глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов), а также генно-инженерных биологических препаратов на развитие тромбозов. Подробно рассмотрена связь активности СКВ и других факторов риска с развитием ВТЭО, приведены данные о частоте и локализации тромботических осложнений. Представлены подробные современные данные о прямых оральных антикоагулянтах (ПОАК), - прямых ингибиторах тромбина и прямых ингибиторах

Ха фактора свертывания крови, подчеркнуты их преимущества по сравнению с варфарином. Подчеркивается очень небольшое количество имеющихся литературных данных о применении ПОАК у больных АФС.

Автором подробно приведено описание опросника для оценки качества жизни у пациентов с патологией вен нижних конечностей и возможность его использования для оценки эффективности проводимой терапии у больных с венозными тромбозами и ревматическими заболеваниями.

Тщательный анализ литературных источников позволил автору определить необходимость и значимость проведения диссертационного исследования.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена принципам отбора больных в исследование, критериям включения пациентов, описанию лабораторных и инструментальных методов диагностики. Несомненной заслугой работы является большой объем клинического материала: в исследование включено 534 пациента, из которых 374 пациента с РА, 149 пациентов с АФС с и без СКВ, 11 пациентов с СКВ без АФС. Всем больным, наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами исследования, проводился комплекс дополнительных методов, включающих оценку коагуляционного статуса, оценку традиционных факторов риска тромбозов (включая анкетирование с использованием вопросов по традиционным факторам риска венозных тромбозэмболических осложнений), определялась активность заболевания на момент развития тромбозэмболических осложнений, анализировалась лекарственная терапия основного заболевания и антикоагулянтная терапия. Использовались балльные шкалы для подсчета риска развития тромбозов и кровотечения. Осуществлена ДНК-диагностика мутаций, обуславливающих развитие наследственных тромбофилий. Проведена оценка качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36, также проведена оценка качества жизни у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей при помощи болезнь-специфичного опросника VEINES-QOL/Sym. Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики.

В третьей главе «Собственные результаты исследования» в полной мере решены поставленные задачи. Выявлены значимые факторы риска ВТЭО у больных РА - высокая активность РА, варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. Автор справедливо заключает, что эти данные будут способствовать своевременному и адекватному выявлению риска тромбозов и проведению их обоснованной профилактики у больных РА. Определена частота развития ВТЭО и кровотечений при применении прямых ингибиторов тромбина у больных РА и СКВ: у больных РА зарегистрировано 2,5 случаев венозного тромбоза на 100 пациенто-лет и столько же случаев кровотечений, у больных СКВ тромбозов и кровотечений не было. Таким образом, у больных РА и СКВ прямые ингибиторы тромбина, а именно дабигатран этексилат, был эффективен, хорошо переносился и может применяться для профилактики ВТЭО. Показано, что эффективность прямых ингибиторов тромбина сопоставима с варфарином у больных АФС. Частота кровотечений у пациентов с АФС, получавших дабигатран этексилат, была ниже, чем у получавших варфарин. Проведен анализ различных факторов на частоту развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений при терапии прямых ингибиторов тромбина у больных АФС. Автором выявлен интересный факт влияния генетических мутаций в гене GpIa I (ген гликопротеина I) и T1565C в гене GpIIIa (ген гликопротеина III) на развитие артериального тромбоза при АФС, что может иметь практическое значение. Валидирован опросник VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими заболеваниями и ВТЭО.

Достаточный клинический материал, современные методы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования.

В главе «Обсуждение» автор подверг глубокому анализу полученные результаты исследования, развернуто сопоставив их с данными отечественной и зарубежной литературы. Раздел посвящен осмыслению и обобщению результатов работы, отличается последовательностью изложения мысли и логичностью формулировок.

Заключение диссертации представлено 7 выводами, логично следующими из поставленной цели и задач, полностью соответствующими полученным результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертация Сатыбалдыевой Марии Азаматовны «Венозные тромбозмболические 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. Работу отличает высокий научный уровень. Диссертационное исследование вносит 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
Д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)



С.В. Моисеев

Подпись профессора С.В. Моисеева заверяю

