

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Князевой Ларисы Александровны на диссертацию Удачкиной Елены Васильевны на тему: «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий», выполненной при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – Ревматология и 14.01.05 – Кардиология.

Актуальность исследования. Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу эрозивно-деструктивного прогрессирующего полиартрита. Социально-экономическая значимость РА обусловлена широкой распространенностью (частота встречаемости РА в популяции составляет 0,5-1%; в мире РА страдают около 58 млн. человек), высокой инвалидизацией больных, повышенной сердечно-сосудистой смертностью.

Воспаление суставов при РА начинается с развития синовита, при котором происходит инфильтрация синовиальной оболочки Т-лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, взаимодействие этих клеток запускает каскад воспалительной реакции; Выявлена идентичность клеточного состава синовии при РА и атеросклеротической бляшки. Проведенные к настоящему времени исследования установили, что в основе быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА лежит сочетание влияния воспаления и традиционных факторов риска. Осложнения, связанные с атеросклерозом артерий, являются основной причиной повышенной сердечно-сосудистой смертности у данной категории больных. Поэтому наряду с коррекцией традиционных факторов риска, значительную роль в снижении сердечно-сосудистого риска при РА играет контроль активности РА. Это определяет значимость диагностики РА на ранней стадии, поскольку обеспечивает возможность своевременного назначения базисных

противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов согласно стратегии «лечение до достижения цели». Целью указанной терапевтической стратегии является достижение ремиссии заболевания в максимально короткие сроки. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, продолжительность жизни пациентов с РА по-прежнему ниже, чем в общей популяции, а уровень снижения сердечно-сосудистой смертности при данной патологии не превосходит этот показатель в общей популяции.

Закономерно встает вопрос о том, что является причиной сохранения высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА. Одной из возможных причин может быть недостаточный контроль активности хронического остаточного воспаления, потенцирующего прогрессирование атеросклероза, поскольку даже при низкой активности РА уровень СРБ может быть выше порогового значения, ассоциирующегося с повышенным сердечно-сосудистым риском в общей популяции. С этих позиций следует рассмотреть необходимость более длительного периода ремиссии, оцененной по шкале DAS28, для снижения сердечно-сосудистого риска, что требует динамического мониторинга активности заболевания. Кроме того, необходимо учитывать влияние фармакотерапии РА и ее возможное негативное действие на сердечно-сосудистый риск. В связи с этим изучение роли активности воспаления и безопасности лекарственных препаратов, применяемых в лечении раннего РА, оценка их действия на сердечно-сосудистую систему представляется важной задачей, решение которой будет способствовать улучшению контроля за прогрессированием атеросклеротического поражения артериального русла, что позволит улучшить качество жизни больных и прогноз заболевания.

Данные положения определяют актуальность исследования Е.В. Удачкиной на тему: «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий».

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна. Достоверность и обоснованность результатов и положений диссертационной работы Е.В. Удачкиной определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование,

использованием современных диагностических методов оценки состояния кардиоваскулярной системы, статистической обработкой данных, выполненной с использованием адекватных математических методик.

Диссертация построена по общепринятому плану, изложена на 116 страницах машинописного текста, содержит обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы. Представленные литературные источники (всего 244) современны и соответствуют теме исследования. Текст диссертации наглядно иллюстрирован 16 таблицами и 35 рисунками.

Во введении автор достаточно убедительно обосновывает актуальность проведенного исследования, его цель, задачи, научную новизну и практическую значимость.

В обзоре литературы представлены результаты исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистой смертности, атеросклероза и кальциноза сосудов у пациентов с РА, обсуждается современная информация, отражающая состояние изучаемой проблемы. Проведен анализ литературы по оценке влияния активности воспаления и противоревматической терапии на сердечно-сосудистый риск при РА. Детально рассмотрены факторы сердечно-сосудистого риска у больных с ранним РА.

В главе «Материал и методы исследования» обсуждается дизайн исследования, критерии включения и исключения, методы проведенных обследований, клиническая характеристика пациентов. Диссертационная работа Е.В. Удачкиной является проспективным, наблюдательным исследованием, включающим 74 больных с ранним РА. Всем пациентам проведено динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, в том числе дуплексное сканирование сонных артерий и оценка коронарного кальциноза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (исходно и через 18 месяцев лечения).

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику. Новизна рецензируемой работы определяется полученными данными о частоте встречаемости атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, дислипидемии у пациентов с ранним РА. Проведенный сравнительный анализ оценки состояния артериального русла у больных с ранним РА показал наличие признаков прогрессирования атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий в течение 18 месяцев наблюдения, несмотря на проведение противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели».

Автором выделены основные независимые предикторы прогрессирования атеросклероза сонных артерий при раннем РА, установлена значимость роли кумулятивного воспаления в этом процессе.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Е.В. Удачкиной определяется использованным методическим подходом к оценке сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом, включавшим применение дуплексного сканирования сонных артерий и оценки коронарного кальциноза с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, что позволило оптимизировать диагностику субклинического поражения артерий и провести своевременную коррекцию лечения и определить стратегию профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Выявленное в исследовании прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий, несмотря на активное лечение раннего РА, указывает на возможную патогенетическую значимость кумулятивной воспалительной активности в этом процессе. Важным положением работы является установленное отсутствие протективного влияния ремиссии заболевания, оцененной по шкале DAS28, на прогрессирование атеросклероза артериального русла. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для выявления новых целевых показателей, которые могли бы стать ориентиром для прогнозирования кардиоваскулярного риска при РА.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати. Результаты работы в достаточном объеме освещены в научной печати. По материалам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований и 2 статьях, индексируемых в системе Web of Science и Scopus.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Е.В. Удачкиной, в качестве замечаний следует отметить необоснованно объемные выводы, которые можно было сократить за счет исключения известной (установленной ранее) информации. Например, вывод 4: «Терапия статинами без достижения целевого уровня холестерина не влияет на прогрессирование атеросклероза сосудов». Вывод 5: приведенные в первой части вывода данные о факторах риска утолщения ОСА, таких как АГ, дислипидемия, СД и т.д., хорошо известны и описаны в многочисленных исследованиях.

В клинической характеристике больных не указано количество больных РА с сопутствующей патологией (АГ, СД и т.д.), роль которой в прогрессировании атеросклероза обсуждается в выводах и практических рекомендациях; также неизвестно конкретное количество больных РА только с АГ, СД, дислипидемией.

При рецензировании диссертации возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы.

1. В настоящее время общеизвестен и доказан факт влияния факторов сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, АГ, СД и др.) и активного воспаления на прогрессирование атеросклероза артериального русла. В чем заключается принципиальная новизна Вашего исследования?

2. Вы указываете на различные режимы базисной противовоспалительной терапии (МТ; МТ+абатацепт), примененные в лечении обследованных больных с ранним РА; были ли определены различия в воздействии на сосудистую стенку в зависимости от использованной терапии?

3. Во втором выводе Вы указываете на прогрессирование атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий при РА. Уточните, в каких группах больных, с наличием каких факторов сердечно-сосудистого риска выявлены данные изменения.

Заключение.

Таким образом, диссертация Удачкиной Елены Васильевны на тему «Вклад раннего ревматоидного артрита и проводимой терапии в развитие атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий», выполненная под руководством доктора медицинских наук Новиковой Дианы Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению важной научно-практической проблемы профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и кальциноза артерий у больных ранним РА. В ходе исследования Е.В. Удачкиной продемонстрирована высокая частота атеросклероза сонных и кальциноза коронарных артерий уже в дебюте РА и быстрое прогрессирование этих изменений, не смотря на проведение активного противовоспалительного лечения. Проанализировано влияние кумулятивного воспаления, влияния ремиссии РА по шкале DAS28 и вида противоревматической терапии на течение атеросклероза и кальциноза артерий. Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет. По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая работа соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – «Ревматология» и 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент

профессор кафедры внутренних болезней № 1
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н. Л.А. Князева

Подпись _____

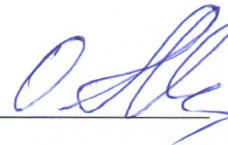


Подпись Л.А. Князевой заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н. О.А. Медведева



Подпись _____



29.04.2019

Название и адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Федерация, 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, д.3
Тел.: +7(4712) 58-81-37
e-mail: kurskmed@mail.ru