

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бугровой Ольги Викторовны на диссертационную работу Доротойкиной Ксении Дмитриевны «Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность исследования

Спондилоартриты (СПА) – это группа воспалительных ревматических заболеваний прогрессирующего характера, для которых характерно поражение позвоночника и/или суставов, при этом они объединены сходными механизмами их развития и похожими клиническими проявлениями. Немаловажен также факт наличия внесуставных и внеаксиальных поражений внутренних органов, характерных для спондилоартритов: глаз, сердца, аорты, почек, обуславливающий своеобразие течения этой патологии. Общеизвестно, что длительное системное воспаление, как основной пусковой фактор атерогенеза, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий, что весьма характерно для пациентов с системными ревматическими заболеваниями, в том числе – спондилоартритами. Установлено, что у пациентов с СПА кардиоваскулярные риски могут быть обусловлены увеличением частоты традиционных факторов риска (дислипидемия, курение, метаболический синдром и др.). Повышение острофазовых показателей в условиях системного воспаления, наличие системного воспалительного процесса с развитием системных проявлений, усугубляет этот риск, однако природа различных системных поражений на сегодняшний день полностью не ясна, клинические же проявления могут быть весьма многообразными, что делает дальнейшее исследование этого вопроса весьма своевременным и актуальным. Кроме того, остаются актуальными вопросы ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у

пациентов со спондилоартритами. В настоящее время не разработана шкала оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами, продолжается поиск дополнительных факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск.

В связи с этим, диссертационная работа К.Д. Дорогойкиной посвященная одному из важнейших направлений современной внутренней медицины – изучению факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами на фоне различной терапии, является весьма актуальной. Полученные в ходе исследования данные могут способствовать определению дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска при спондилоартритах, ранней диагностике поражения органов-мишеней и оптимизации проводимой базисной терапии.

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

Автором четко сформулирована цель исследования – определение факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами на фоне различной терапии.

Для достижения поставленной цели определены задачи, которые успешно решены в ходе выполнения диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации подтверждаются детальным анализом клинико-лабораторных, инструментальных данных, репрезентативностью выборки пациентов и не вызывают сомнений. Не вызывает сомнений новизна основных положений работы.

Обоснованность и достоверность результатов и основных выводов подтверждается исследованием 90 больных СПА: 60 больных с анкилозирующим спондилитом и 30 – с аксиальной формой псориатического артрита, соответствующих установленным в данной работе критериям включения и не имеющих критериев исключения, а также лица

контрольной группы. В диссертационном исследовании использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Дизайн исследования, предусматривающий детальное многокомпонентное лабораторно-инструментальное обследование, анализ изучаемых параметров на фоне различной базисной терапии, проведения повторного через 12 месяцев пациентам обследования в динамике, тщательность обследования, анализа и обобщения полученных данных, адекватная статистическая обработка полученных данных, позволяют считать результаты работы достоверными, а сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованными.

В ходе исследования установлено, что большинство пациентов со спондилоартритами имеет несколько факторов сердечно-сосудистого риска - избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, отягощенная наследственность по раннему развитию ишемической болезни сердца. При сочетании более четырех факторов риска увеличиваются значения показателей центральной гемодинамики и, соответственно, кардиоваскулярные риски.

В работе показано, что у пациентов со спондилоартритами имеется нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, наличие атеросклеротических бляшек, увеличение толщины комплекса интима-медиа, гипертрофия левого желудочка, почечное поражение в виде изменения тубулярной функции почек, в ряде случаев в сочетании с нарушением скорости клубочковой фильтрации, в том числе в отсутствие диагностированной артериальной гипертензии, что расценено автором как поражение органов-мишеней. Очевидно, этот факт представляется важным с точки зрения описания доклинических сосудистых и органных изменений при СПА, которые, безусловно, должны диагностироваться и подвергаться соответствующей коррекции.

В ходе исследования выявлены взаимосвязи между активностью системного воспаления при спондилоартритах и повышением уровней

маркеров миокардиального стресса - растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) и уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), вазодилатирующей функцией эндотелия, ремоделированием левого желудочка и поражением почек.

Оценка влияния проводимой базисной терапии на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, показавшая отсутствие негативного влияния на показатели центральной гемодинамики, жесткость сосудистой стенки, толщину комплекса интима-медиа и функцию почек при включении в схему терапии генно-инженерных биологических препаратов, является весьма важной с практических позиций. В то же время автором показано, что, ожидаемо, у пациентов, получающих только нестероидные противовоспалительные препараты, скорость клубочковой фильтрации коррелирует с наличием канальцевой дисфункции, отмечается негативное влияние на кардиоваскулярную систему, что требует пристального наблюдения за этой группой пациентов.

Таким образом, достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточную по объему выборку, ее репрезентативность по основным характеристикам и применение адекватных методов статистического анализа.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты исследования в полной мере отражены в печатных работах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 23 работы, в том числе 7 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Результаты диссертационного исследования доложены на российских и международных научных форумах.

Личный вклад

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, изучена научная литература по теме диссертации, разработан дизайн исследования, выполнено клиническое обследование пациентов, осуществлены статистическая обработка и анализ полученных данных, оформлены результаты исследования, написаны научные публикации, диссертация, автореферат. Выводы и практические рекомендации сформулированы диссертантом на основе анализа полученных данных, проведенного с использованием современных методов статистической обработки данных. Результаты исследования представлены на научных конференциях в форме докладов и публикаций.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация К.Д. Дорогойкиной изложена на 147 страницах машинописного текста и иллюстрирована 38 таблицами и 16 рисунками. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения по диссертационному исследованию, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

В литературном обзоре проанализированы данные о современном состоянии изучаемой проблемы. Из представленного анализа следует, что в настоящее время не определена роль анти-CD74 в патогенезе спондилоартритов, продолжается изучение значимости маркеров миокардиального стресса в диагностике сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами, остается актуальным описание течения и уточнение механизмов развития органных поражений. Не определена оптимальная шкала для оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами. Имеются неоднозначные данные о влиянии проводимой базисной противовоспалительной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов, на сердечно-сосудистый риск. Представленная в

обзоре информация демонстрирует важность поиска новых факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск у пациентов со спондилоартритами.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика обследованных пациентов и описаны лабораторные и инструментальные методы исследования, примененные для решения поставленных задач.

Результаты собственных исследований изложены в трех главах диссертации. В третьей главе изучены факторы сердечно-сосудистого риска и имеющееся поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами. Установлены взаимосвязи между характеристиками основного заболевания и имеющимся у пациентов поражением органов-мишеней. В четвертой главе проведена оценка влияния проводимой базисной терапии на факторы риска и поражение органов мишеней. Пациенты разделены на несколько групп в зависимости от комбинации получаемых препаратов. Отмечено негативное влияние монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами на сердечно-сосудистую систему в виде повышения артериального давления, а также на тубулярную и фильтрационную функции почек. Показано положительное влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Пятая глава посвящена оценке изменения факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней через 12 месяцев после включения в исследование. Несмотря на сохраняющуюся активность на фоне постоянной коррекции терапии, у пациентов не отмечено сердечно-сосудистых событий, значимого увеличения сердечно-сосудистого риска и усугубления поражения органов-мишеней.

В разделе «Заключение» в удобной для восприятия форме изложены и, с учетом данных литературы, обсуждены полученные автором результаты. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, обоснованы и логично следуют из полученных результатов. Практическая значимость результатов определяется конкретными

рекомендациями. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, написан логично и дает полное представление о представленной работе.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний и вопросов по рецензируемой диссертации нет. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Какими факторами можно объяснить поражения органов-мишеней в виде описанных сосудистых изменений - нарушение эндотелий зависимой вазодилатации, наличие атеросклеротических бляшек, увеличение ТИМ, гипертрофия левого желудочка, а также поражения почек, с учетом того, что у 42% пациентов выявлена АГ – известный фактор сосудистого поражения. Каков был генез АГ?

2. Какие, с Вашей точки зрения, морфологические изменения могут быть основой тубулярной ферментурии в том числе в сочетании с падением скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин для клинической трактовки данных почечных поражений в условиях спондилоартритов?

3. Были ли какие-либо отличия изучаемых клинико-параклинических параметров среди обследованных пациентов с анкилозирующим спондилитом и аксиальным псориатическим артритом?

Вопросы носят уточняющий характер и не снижают общей высокой положительной оценки работы.

Заключение

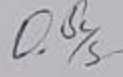
Диссертация Дорогойкиной К.Д. «Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Реброва Андрея Петровича, является самостоятельным законченным научно-квалифицированным трудом, в котором решена актуальная задача

современной терапии – определение факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами.

Актуальность проблемы, методический подход, научная новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.22 – Ревматология),

доктор медицинских наук, профессор  Бугрова Ольга Викторовна

Подпись д.м.н., профессора О.В. Бугровой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,


доктор медицинских наук

«05» сентября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 460000, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. Тел. 8 (353) 250-06-06. E-mail: orgma@esoo.ru; Адрес официального сайта организации: <https://www.orgma.ru/>.



Число _____
Подпись _____
Место подписи _____
Функциональный отдел кадров

 Галина Николаевна Соловых