

ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, профессора, академика РАН В.И. Мазурова
на автореферат диссертации Комаровой Елены Борисовны «Клинико-
патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-
альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.22 – «Ревматология»**

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием эрозивного симметричного полиартрита и поражением различных органов и систем. Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов. Метаанализ многочисленных проспективных исследований свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к ее снижению. Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у 20–25% пациентов с РА. Субклинические — дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и формирование атеросклеротических бляшек — регистрируются значительно чаще, достигая 35–50%, причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни. Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. Исследования последних лет подчеркивают патофизиологическую значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не только в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции, но и в процессах ангиогенеза, пролиферации фибробластов.

Активация РААС ведет к развитию и хронизации воспаления путем активации унифицированных сигнальных путей, увеличению сосудистой проницаемости и лейкоцитарной инфильтрации, стимуляции образования медиаторов воспаления. Таким образом, исследование особенностей РААС системы у больных РА в зависимости от тяжести течения и изучение возможности применений блокаторов РААС в комплексной терапии РА имеет несомненный научный и практический интерес.

Проведенное автором комплексное клинико-лабораторно-инструментальное изучение процессов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, ангиогенеза и пролиферации в синовии в зависимости от длительности течения заболевания, степени активности РА и позитивности по АЦЦП позволило выделить основные маркеры интенсивности данных процессов у обследованных больных.

Впервые установлены особенности РААС у больных РА в зависимости от длительности течения заболевания, степени активности РА и позитивности по АЦЦП. Установлено повышение концентрации ангиотензина II (АнII) и альдостерона (АЛД) в крови у больных РА, выяснено, что с увеличением длительности РА уровень АнII в крови уменьшается, а концентрация АЛД в крови возрастает. Показано, что у пациентов с высокой степенью активности РА возрастает уровень АнII в крови, а у высокопозитивных по АЦЦП больных увеличивается уровень АнII и АЛД в крови. Впервые установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза при РА, а также выраженность ЭД. При этом высокий уровень АЛД в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных. Впервые отмечено, что с увеличением длительности РА, наличием высокопозитивности по АЦЦП у больных увеличивается концентрация фактора роста фибробластов (FGF) в крови.

Продемонстрированы результаты позитивного использования персонализированной терапии с учетом состояния РААС у больных РА.

Использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных РА с высоким уровнем АнП в крови дополнительно к базисной терапии позитивно влияло на показатели иммуновоспалительного процесса, интенсивность ангиогенеза, эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, улучшению оценки клинического состояния здоровья пациента и снижению активности заболевания. Включение антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) в комплексную терапию РА у больных с высоким уровнем АД в крови улучшало показатели иммуновоспалительного процесса, эндотелиальной дисфункции, снижало уровни факторов роста в крови, что способствовало торможению пролиферативно-деструктивных процессов в синовии, что способствовало улучшению оценки клинического состояния здоровья пациента, уменьшало активность заболевания, а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении в практику оценку процессов ангиогенеза и пролиферации в синовии больных РА, а также определение уровней АнП и АД у больных РА и персонализированное комплексное лечение у больных РА с выявленными нарушениями системы РААС. Установлено, что длительность заболевания, степень активности РА и уровень АЦЦП влияют на состояние изучаемых показателей РААС, и способствуют тяжелому течению заболевания с ранним развитием висцеральной патологии.

В автореферате четко изложены цели и задачи исследования, материалы и использованные методы, в том числе современные методы статистического анализа, позволившие решить поставленные задачи. Выводы и практические рекомендации полностью вытекают из результатов исследования.

Автором опубликовано более 60 печатных работ, в том числе 15 научных статей в изданиях рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Вопросов и замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны на тему: «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Реброва Бориса Алексеевича, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором разработаны теоретические положения, являющиеся научным достижением современной ревматологии. Основные научные положения и выводы аргументированы, обоснованы и достоверны.

По совокупности представленных в автореферате данных диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 № 335 предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

З.д.н. РФ, д.м.н., профессор, академик РАН,
заведующий кафедрой терапии и
ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда
ФГБОУ ВО «Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Мазуров В.И.

191015 Санкт-Петербург,
Ул. Кирочая, д.41
Тел. (812) 303 50 00
rectorat@szgmu.ru

Подпись <i>Мазурова В.И.</i>
Заверяю
ученый секретарь Университета <i>Бакушнина И.В.</i>
« » 20 г.

