

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н., профессора Ю.А. Карпова
на диссертацию Е.Б. Комаровой «Клинико-патогенетическая значимость
блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении
ревматоидного артрита», представленной к защите на соискание ученой
степени доктора медицинских наук в диссертационном совете Д 001.018.01
при ФГБНУ «НИИР им.В.А. Насоновой»
по специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность исследования, посвященного состоянию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ревматоидном артрите (РА) обусловлена прежде широкой распространенностью РА, а также вовлечением в патологический процесс внутренних органов. Значимость исследования обусловлена тем, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни у пациентов с РА являются сердечно-сосудистые заболеваниями (ССЗ). Несмотря на масштабные исследования патофизиологической роли РААС в кардиологической и нефрологической практике, роль РААС в развитии сосудистого воспаления, ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции (ЭД), пролиферации фибробластов при РА изучена недостаточно. Общим звеном патогенеза ССЗ риска и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Установлено, что аутоиммунный воспалительный процесс при РА повреждает, прежде всего, эндотелий сосудов, что ведет к прогрессированию болезни с развитием висцеральных поражений, способствует появлению ССЗ осложнений и увеличению смертности больных РА. Как предиктор ССЗ сегодня рассматривается ЭД и является одним из диагностических критериев раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов, и наблюдается даже на ранних стадиях РА и ухудшает течение основного заболевания. Пациенты с тяжелым системным воспалительным процессом имеют увеличение ССЗ летальности. Предполагается, что одной из причин развития ССЗ осложнений у больных РА является не активность заболевания на момент исследования, а уровень хронического ревматоидного воспаления, который повышен даже при «низкой» активности заболевания.

Имеются немногочисленные, противоречивые сведения о противовоспалительных свойствах блокаторов РААС. Руководство EULAR, 2010 г. при рассмотрении целесообразности использования ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у больных РА с целью профилактики и коррекции ССЗ в большей степени рассматривало их противовоспалительный эффект. Последние рекомендации EULAR, 2016 г. сочли широкое применение иАПФ, как противовоспалительного препарата в ревматологической практике недостаточно изученным, а его широкое применение – преждевременным.

Следует подчеркнуть, что в данном исследовании акцент был сделан не на изучение противовоспалительных свойств иАПФ, а на влияние блокирования различных звеньев РААС на сосудистый эндотелий с целью устранения ЭД, влияние на ангиогенез и на пролиферацию фибробластов. Безусловно, устранение ЭД, торможение ангиогенеза, а в последующем пролиферативных процессов оказывало опосредованное влияние и на процессы воспаления.

В наше время основные научные достижения возникают на стыке различных направлений. Так для кардиологии блокирование РААС является стандартом лечения. Достоверно установлено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) уменьшают активность фибробластов в миокарде после инфаркта, приостанавливают развитие соединительной ткани и дилатацию желудочков. При гипертонии иАПФ замедляют гипертрофию мышечного слоя в сосудах, а АМР замедляют замещение мышечного слоя сосудов на соединительнотканый и развитие второй стадии гипертонической болезни посредством необратимой системной ангиопатии. Использование даже некоторых из этих подходов в других областях медицины и, в частности в ревматологии, безусловно, может способствовать продвижению вперед.

Изучение роли РААС в патогенезе РА и развитии висцеральной патологии, клинико-патогенетической значимости блокаторов РААС в комплексном лечении РА позволит предложить новые пути для

прогнозирования течения заболевания, осуществлять персонифицированное ведение больных и повышать эффективность терапии РА.

Основные результаты работы и их новизна

В результате проведенного комплексного клинико-лабораторного и инструментального изучения РААС при РА автором впервые установлено повышение концентрации ангиотензина (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 выраженность ЭД, интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза в синовии при РА. 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.

Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением иАПФ и АМР. Впервые установлено, что включение иАПФ в дополнение к базисной терапии РА улучшает показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, клинического состояния здоровья пациента и воспалительных реакций, снижает интенсивность ангиогенеза в синовии и активность заболевания. Впервые показано, что включение АМР в дополнение к базисной терапии РА уменьшает ЭД, показатели воспалительных реакций, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания.

Впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и АМР уменьшать воспалительные, пролиферативные и фиброзные процессы в синовии у больных РА.

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

Цель и задачи исследования четко сформулированы. Для их решения использованы современные информативные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, получен достаточный фактический материал. При анализе результатов использованы адекватные критерии и современные статистические программы, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Выполненная диссертационная работа позволяет расширить существующее представление о роли РААС в патогенезе РА, значимых маркеров ангиогенеза и пролиферации в синовии при РА. Полученные данные позволили соискателю обосновать клинико-патогенетическую значимость применения блокаторов РААС в комплексном лечении РА.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Направление исследований диссертационной работы носит оригинальный и принципиально новый характер. Впервые исследованы уровни АнП, АДД, FGF, VEGF ICAM-1 в крови у пациентов с РА в зависимости от длительности и степени активности заболевания, уровня позитивности по АЦЦП, что позволяет выделить группы больных с высоким риском развития тяжелого течения РА и разработать индивидуальную комплексную терапию таких пациентов.

Материалы диссертационной работы внедрены в работу ревматологических отделений ГУ ЛНР «Луганская республиканская клиническая больница», Винницкой областной клинической больницы им. Пирогова Н.И., КУ ДНР «Городская клиническая больница №5 Донецка», клинико-диагностического терапевтического центра ГУ «Национальный институт терапии им. Малой Л.Т. НАМН Украины» (г. Харьков); терапевтических отделений больниц Луганской Народной Республики.

Теоретические положения диссертации включены в учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля ГУ ЛНР «Луганский государственный

медицинский университет имени Святителя Луки», Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького ДНР, Винницкого Национального Медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

Результаты исследования докладывались на международных, отечественных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликовано 65 печатных работ, из них 39 статей, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 7 тезисов изданы в международных рецензируемых журналах.

Оценка содержания работы

Диссертация Комаровой Е.Б. является законченным научным квалификационным трудом, представлена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (5 глав), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 75 таблицами и 106 рисунками. Библиографический список включает 308 источника, из них 74 отечественных и 256 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой темы. Цели и задачи сформулированы четко, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, отражены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы диссертант дает разностороннюю характеристику изучаемой проблемы. Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Соискатель провела всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников литературы, имеющих непосредственное отношение к цели и задачам диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика разделов исследования, критерии включения, характеристика обследованных больных, критерии формирования групп. Представленные в работе

клинические, лабораторные, инструментальные, гистологические методы исследования спланированы, современны, адекватны поставленным задачам. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью корректных методов статистической обработки. Глава написана четко, понятно.

В третьей главе приведены результаты исследования показателей ангиотензина II, альдостерона, фактора роста фибробластов, эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, ультразвукового исследования суставов и маркера ангиогенеза у обследованных больных в зависимости от длительности течения РА, степени активности РА и уровню позитивности по АЦЦП в крови.

В четвертой главе показана артроскопическая макрооценка и морфологическая микрооценка изменения синовии у больных РА в зависимости от длительности заболевания и уровня позитивности по АЦЦП.

В пятой главе изучены взаимосвязи полученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей у обследованных больных РА с использованием не только корреляционного анализа, но и многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MONOVA. Проанализированные взаимосвязи АнII, АЛД, FGF, VEGF ICAM-1 с исследованными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а так же рассмотрены взаимосвязи показателей ультразвукового исследования суставов с клинико-лабораторными и инструментальными показателями.

В шестой главе представлены данные, свидетельствующие, что использование иАПФ в дополнение к базисной терапии РА у больных с высоким уровнем АнII в крови в течение 12 месяцев позитивно влияло на показатели иммуновоспалительного процесса, интенсивность ангиогенеза, улучшало эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, что способствовало улучшению клинического состояния здоровья пациента и снижению активности заболевания.

В седьмой главе представлены данные, свидетельствующие, что использование АМР в комплексной терапии РА у больных с высоким уровнем АЛД в крови в течение 12 месяцев улучшало показатели иммуновоспалительного процесса, эндотелиальную регуляцию сосудистого

тонуса, снижало уровни ICAM-1, FGF и VEGF в крови, что способствовало торможению пролиферативно-деструктивных процессов по данным УЗИ, артроскопии и морфологии, что влияло на улучшение клинического состояния здоровья пациента и уменьшало активность заболевания, а также способствовало снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий.

Обсуждение результатов представляет всесторонний анализ собственных данных в сопоставлении с данными литературы. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Выводы обоснованы, логично вытекают из поставленной цели и задач исследования, полностью соответствуют приведенным результатам исследования. Полученные данные позволили сформулировать практические рекомендации.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации.

Работа, представленная Комаровой Е.Б., выполнена на современном методическом уровне. Поставленные цели и задачи выполнены полностью. Исследование имеет существенное теоретическое и практическое значение.

Принципиальных замечаний с точки зрения методики выполнения диссертации, статистической обработки материалов, обоснования выводов и практических рекомендаций нет. В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности.

Заключение

Диссертация Комаровой Елены Борисовны на тему: «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Реброва Бориса Алексеевича, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной исследованию роли РААС в патогенезе РА и разработке персонифицированной комплексной терапии РА с применением блокаторов РААС, что позволит повысить эффективность лечения и снизить развитие коморбидной патологии.

По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842, с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 24.09.2013 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Официальный оппонент:

руководитель отдела ангиологии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Д.м.н., профессор

 Ю.А. Карпов

Подпись д.м.н., профессора Ю.А. Карпова «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Д.м.н.



 А.А.Скворцов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» – Москва 121552 3-я Черепковская ул. 15А, +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19; info@cardioweb.ru