

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента д.м.н., профессора С.Е. Мясоедовой  
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**

Актуальность выполненной работы не вызывает сомнений. Изучена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции (ЭД), воспаления и пролиферации синовиальной оболочки (СО) при ревматоидном артрите (РА). РА до сих пор приводит к ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста, вследствие деструктивного поражения суставов и развития висцеральной патологии. Кроме того РА признан независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциирован с сердечно-сосудистой патологией при которой РААС занимает ведущую роль. Главными эффекторными пептидами РААС считаются ангиотензин II (АнII) и альдостерон (АЛД). АнII и АЛД стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, различных факторов роста, что способствует ангиогенезу и пролиферации фибробластов в СО, развитию ЭД. За последние годы доказана связь активации РААС с развитием фиброза миокарда: повышенная продукция АнII и АЛД активирует фактор роста фибробластов (FGF), который может усиливать ангиогенез и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА, тем самым обуславливая рост массы паннуса и деструкцию суставной ткани. Несмотря на успехи в фармакотерапии РА, даже с появлением генно-инженерных биологических препаратов, не всегда возможно предупреждение или замедление деструктивного прогрессирования заболевания. Блокаторы РААС могут уменьшать ЭД, влиять на ангиогенез и пролиферацию фибробластов, так же в литературе есть данные об их противовоспалительном эффекте. Исследование клинико-патогенетической значимости применения ингибиторов РААС в дополнение к традиционной базисной терапии РА является актуальной задачей современной

ревматологии, так как позволит усилить контроль над активностью заболевания и снизить риск развития висцеральной патологии.

### **Научная новизна**

На основании проведенных исследований автором впервые установлено повышение концентрации АнII и АЛД в крови у больных РА. Впервые установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза в СО, а также степень ЭД. Высокий уровень АЛД в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных.

Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением иАПФ и АМР. Впервые установлено, что включение иАПФ в комплексную терапию РА улучшает показатели клинического состояния здоровья пациента и воспалительных реакций, снижает интенсивность ангиогенеза в СО и активность заболевания, улучшает эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса. Впервые показано, что применение АМР в комплексной терапии РА улучшает показатели воспалительных реакций, снижает показатели ЭД, уровни факторов роста и активность заболевания. Так же впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и АМР уменьшать воспалительные, пролиферативные и фиброзные процессы в синовии у больных РА.

### **Практическая значимость**

Проведенное исследование позволило усовершенствовать методы диагностики РА. Полученные данные позволяют выделять больных РА с нарушениями РААС, определять дальнейшую тактику их обследования и лечения, в зависимости от выявленных нарушений. Детальная клиническая и иммунологическая характеристика больных РА с нарушением РААС позволит определить стратегию исследований, направленных на изучение РААС в патогенезе РА, развитии коморбидных ССЗ и прогрессии костно-суставной деструкции.

## **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность результатов и научные положения диссертационной работы определяются четкой формулировкой целей и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала, применением современных статистических методов и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании приведено тщательное клиническое, лабораторное, инструментальное и морфологическое обследование пациентов. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки. На проведение исследования получено разрешение этического комитета. Первичная документация подтверждена актом проверки. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и логично отражают основные полученные результаты. Практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы, доступны для внедрения в практику. Автореферат полностью отражает основные положения результатов диссертации.

## **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Основные положения и выводы диссертационного исследования опубликованы в 65 печатных работах, из них 39 статей, в том числе 15 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; 7 тезисов изданы в международных рецензируемых журналах. Результаты работы были представлены на международных и российских конгрессах и конференциях.

## **Оценка содержания диссертации, ее структуры, объемов и методов исследования**

Диссертация Комаровой Е.Б. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле. Диссертация изложена на 279 страницах текста, состоит из введения, 8 глав (в том числе обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических

рекомендаций, списка литературы, включающего 308 источника (74 отечественных и 256 зарубежных). Работа иллюстрирована 75 таблицами и 106 рисунками, содержит 4 приложения.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели, задачи исследования, выделены положения выносимые на защиту. Раскрыта научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе (обзоре литературы) приведены современные представления о возможной роли РААС в патогенезе РА, роли ЭД, различных факторов роста в развитии ангиогенеза и пролиферации СО. Показаны различные методы диагностики данных процессов (биохимические, иммунологические, инструментальные – УЗИ суставов, артроскопия, морфология). Освещены вопросы современного лечения РА и целесообразности применения ингибиторов РААС при РА.

Во второй главе дана подробная клиническая характеристика обследованных больных и методов исследования, а также дана оценка сердечно-сосудистого риска у обследованных больных РА. Работа выполнена на достаточном клиническом уровне (194 пациентов с РА, 42 – группа контроля). Дана подробная клиническая характеристика, критерии включения и исключения. Достоинством данного исследования является исключение наиболее значимой коморбидной патологии – Артериальной Гипертензии, изначально с имеющимися нарушениями РААС, что позволило автору сосредоточиться на изменениях уровней АП и АД только у пациентов с РА. Для изучения процессов ангиогенеза в СО были использованы инструментальные методы (УЗИ суставов с Доплером, артроскопическая макрооценка СО), гистологический метод и определение концентрации в крови сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), как наиболее значимого маркера ангиогенеза. Для изучения ЭД кроме показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса был использован биохимический маркер – межклеточная молекула адгезии (ICAM-1). Для изучения процессов пролиферации были использованы инструментальные методы (УЗИ суставов с Доплером, артроскопическая макрооценка синовии), гистологический метод и определение концентрации в крови фактора роста фибробластов (FGF). Автором грамотно

использованы методы описательной статистики, корреляционного, одно- и многофакторного анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

В третьей главе изложены данные, полученные в результате собственных исследований. При изучении показателей АИИ, АЛД у обследованных больных РА установлена динамика изменений активности РААС в зависимости от длительности РА, которая проявляется постепенным снижением уровня АИИ в крови и увеличением уровня АЛД. Высокий уровень АИИ, АЛД и FGF был выявлен у пациентов с высокой степенью активности РА, у больных высокопозитивных по АЦЦП. ЭД была более выражена у пациентов с длительным течением РА, высокой степенью активности и высокопозитивных по АЦЦП, что подтверждалось и высоким уровнем ICAM-1 в крови у данных групп пациентов. При УЗИ исследовании суставов у больных РА в дебюте заболевания преобладали воспалительно-экссудативные показатели и процессы ангиогенеза в СО, а с увеличением продолжительности РА преобладали показатели пролиферативно-деструктивных процессов. Маркер ангиогенеза – VEGF был повышен у пациентов с длительностью РА менее 2-х лет, с высокой степенью активности, высокопозитивных по АЦЦП.

В четвертой главе показаны данные артроскопической и гистологической оценки СО у обследованных больных РА в зависимости от длительности заболевания и уровня АЦЦП в крови. Установлено, что у больных с длительностью РА < 2 лет, а также у высокопозитивных по АЦЦП чаще наблюдаются макроскопические признаки воспалительной гиперемии и выраженного ангиогенеза СО, что подтверждено и микроскопической оценкой при гистологии; у больных с длительностью РА > 2 лет чаще отмечается гиперплазия ворсин синовии, наличие фибрина, пролиферация покровных синовиоцитов. Выявленные изменения продемонстрированы на фоторисунках артроскопии и гистологических микропрепаратов.

В пятой главе приведены результаты изучения взаимосвязей полученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Высокий уровень АИИ в крови у обследованных больных РА коррелировал с незначительной

длительностью РА, интенсивностью воспалительных процессов и ангиогенеза, степенью ЭД. Уровень АнII прямо коррелировал с показателями ВАШ, ФНС, НАQ, СОЭ, СРБ, TNF $\alpha$  и DAS28, васкуляризации и отека СО (данные УЗИ, артроскопии, морфологии) и уровнем VEGF в крови. Высокий уровень АД в крови коррелировал с длительным течением РА, интенсивностью пролиферативно-деструктивных и воспалительных процессов. Уровень АД прямо коррелировал с показателями рентгенологических изменений, СРБ, с утолщением СО, наличием паннуса и костно-хрящевых эрозий (по данным УЗИ, артроскопии и морфологии).

В шестой главе показано позитивное влияние иАПФ на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при комплексном лечении РА у больных с высоким уровнем АнII, а именно улучшение и лабораторных показателей иммуновоспалительного процесса (СОЭ, СРБ, TNF $\alpha$ ), и инструментальных (синовит, теносиновиты), снижение интенсивности ангиогенеза (уменьшение уровня VEGF, способствовало уменьшению гиперваскуляризации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии), улучшение показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса (уменьшение уровня ICAM-1 в крови, увеличение показателей ЭЗВД и ЭНВД), улучшение оценки клинического состояния здоровья пациентов (ВАШ, НАQ) и снижение активности заболевания (DAS28 > 1,2), что способствовало снижению скорости образования паннуса и тормозило образование новых костно-хрящевых эрозий.

В седьмой главе показано позитивное влияние АМР на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при комплексном лечении РА у больных с высоким уровнем АД в крови, а именно улучшение лабораторных показателей иммуновоспалительного процесса (СРБ, TNF $\alpha$ , РФ), показателей инструментальных обследований (уменьшение выпота в СЩ, воспалительной гиперплазия СО). Особенно позитивно, указанная терапия влияла на пролиферативные процессы (снижение FGF в крови, уменьшение пролиферации СО по данным УЗИ, артроскопии и морфологии), улучшала показатели функции эндотелия. Все это приводило к улучшению клинического состояния здоровья пациентов (ВАШ, НАQ) и снижало активность заболевания, а также

способствовало уменьшению образования паннуса и тормозило образование новых костно-хрящевых эрозий.

В восьмой главе анализируются полученные данные и оценивается возможная роль РААС в патогенезе РА (составлена возможная схема участия АnII и АЛД в патогенезе РА), обсуждается полученная клиничко-патогенетическая значимость блокаторов РААС в комплексном лечении РА. Детально проведено сопоставление полученных собственных результатов с данными отечественных и зарубежных авторов. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации.

Выводы соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты. Достаточный клинических материал, современные подходы к исследованию, адекватный статистический анализ не вызывают сомнения в достоверности основных результатов работы. Диссертационная работа изложена хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет, однако при изучении работы возникли следующие вопросы:

1. Как изменилась потребность в симптоматической противовоспалительной терапии (НПВП, глюкокортикоиды) в группе пациентов, получающих рамиприл или верошпирон?
2. Какова динамика внесуставных (системных) проявления на фоне комплексной терапии?

### **Заключение**

Диссертационная работа Комаровой Е.Б. «Клиничко-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Реброва Бориса Алексеевича, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему проведенных исследований, актуальности темы, новизне

и научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г № 842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой терапии и эндокринологии ИПО

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава  
России

Д.м.н., профессор

С.Е. Мясоедова

Подпись С.Е. Мясоедовой заверяю

Проректор по научной работе и международному сотрудничеству  
ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России

Д.м.н., доцент



И.К. Томилова