

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н. Д.С. Новиковой
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 представленного исследования не вызывает сомнений по нескольким причинам. Изменение стратегии и тактики лечения ревматоидного артрита (РА), произошедшие на протяжении 2-х последних десятилетий, включая лечение до достижения цели и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), существенно улучшили результаты терапии в отношении воспалительной активности и функции. Тем не менее, смертность от данной патологии, а точнее от осложнений, связанных как с самим аутоиммунным воспалительным процессом, так и, возможно, с иммуносупрессивной терапией, остается высокой. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) привлекает внимание с позиции ее участия в патогенезе РА и роли в развитии коморбидной патологии. В настоящее время проблема коморбидной патологии внутренних органов обусловлена высокой распространенностью заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. Убедительно доказано, что многие социально значимые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют общие патогенетические звенья, отражающие сердечно-сосудистый континуум, и мишени воздействия, выявление которых позволяет адресно влиять на появление и прогрессирование сразу нескольких нозологических форм и ряда осложнений ССЗ. Синергизм повреждающего действия отдельных патологических состояний значительно изменяет клиническую картину каждого из них, осуществляя неблагоприятное воздействие на организм в целом.

РА остается одной из важнейших проблем современной ревматологии. РА — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов. По современным представлениям, орган-мишень при РА – синовиальная оболочка (СО), в которой происходят процессы неоангиогенеза и пролиферации фибробластов. Процессы неоангиогенеза индуцируются активацией различных звеньев патогенеза, в числе которых гипоксия тканей, нарушения системы

антиоксидантной защиты, экспрессия провоспалительных ЦК, стимуляция факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), которые, в свою очередь, могут увеличивать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий.

Согласно современным данным РААС играет важную роль в развитии сосудистого воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции (ЭД), пролиферации фибробластов. Свойства блокаторов РААС достаточно убедительно изучены в кардиологической и нефрологической практике, они могут уменьшать ЭД, влиять на ангиогенез и на пролиферацию фибробластов, однако работ, посвященных изучению данных свойств блокаторов РААС при РА недостаточно, что подтверждает необходимость данного исследования.

Совершенствование методов терапии РА остается актуальным вопросом современной ревматологии, и применение уже известных и используемых в других областях медицины (кардиологии, нефрологии) блокаторов РААС в дополнение к базисной терапии РА для более эффективного достижения цели является экономически выгодным, особенно в случаях, когда позволит избежать или отодвинуть назначение дорогостоящих ГИБП.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе впервые в Российской Федерации проведено исследование пролиферативных, ангиогенных и провоспалительных свойств ангиотензина II и альдостерона у больных РА.

Установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА может отражать выраженность ЭД, интенсивность ангиогенеза и воспалительного процесса в СО при РА. Высокий уровень АД в крови на поздних стадиях РА коррелирует с интенсивностью воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов у обследованных больных.

Выделены наиболее значимые артроскопические изменения СО у больных с длительностью РА < 2 лет – воспалительная гиперплазия и выраженный ангиогенез, а у больных с течением РА > 2 лет и наличием высокопозитивности по АЦЦП чаще наблюдается воспалительная гиперемия СО с усиленным сосудистым рисунком и наличие паннуса.

Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антогониста минералокортикоидных рецепторов (АМР). Установлено, что добавление иАПФ и АМР к базисной терапии РА улучшает эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, снижает интенсивность ангиогенеза и воспалительных реакций в СО, способствует снижению активности заболевания, улучшает показатели оценки клинического состояния

здоровья пациента. Впервые с помощью морфологического исследования показана способность иАПФ и АМР уменьшать васкуляризацию, пролиферацию и воспалительные процессы в СО у больных РА.

Практическая значимость

Выполненная работа имеет практическое значение и вносит весомый вклад в разработку и решение проблемы персонификации комплексной терапии РА.

Полученные данные об особенностях изменения РААС у больных РА в зависимости от длительности заболевания, активности и уровню позитивности по АЦЦП создают теоретическую основу для дальнейших более детальных исследований данного вопроса.

В практику здравоохранения по итогам проведенной работы рекомендовано внедрение методов оценки ангиогенеза и пролиферации СО у больных РА. Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования блокаторов РААС в комплексной терапии РА с учетом индивидуального подхода.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к внедрению в практику работы ревматологов и терапевтов, осуществляющих терапию РА.

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

Диссертантом использованы современные информативные клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, адекватные цели и задачам. При анализе собственных результатов использованы современные статистические методы обработки материала, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Выполненная диссертационная работа позволяет расширить существующее представление о роли РААС в патогенезе РА, новых значимых маркеров неоангиогенеза и пролиферации СО при РА. Полученные данные позволили соискателю обосновать клинко-патогенетическую значимость применения блокаторов РААС в комплексном лечении РА.

Результаты диссертации, положения, выводы научно обоснованы и соответствуют области исследования специальности «Ревматология», в пунктах усовершенствование диагностических методов, разработки оптимальных комплексных подходов нормализации нарушения функций и отработки наиболее оптимальных направлений в терапии.

Материалы диссертации достаточно полно обсуждены в центральной печати, что нашло отражение в 65 печатных работах, в том числе 15 статей в

изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Результаты исследования были представлены на международных и российских конгрессах и конференциях.

Личный вклад. Автором проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, определила цели и сформулировала задачи исследования. Автор непосредственно участвовала в клинико-инструментальном обследовании больных РА и наблюдении за их состоянием в процессе лечения. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, обоснованы выводы, написаны и подготовлены к печати все разделы диссертационной работы. Разработала практические рекомендации и обеспечила их внедрение в практику. Результаты исследования отражены в научных публикациях и докладах, в которых личный вклад автора является определяющим.

Оценка содержания, структуры, объемов и методов исследования.

Диссертационная работа Комаровой Е.Б. изложена на 279 страницах, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения.

Во введении обоснована актуальность и степень разработки темы, четко сформулированы цели и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации и внедрении основных положений диссертационной работы, личный вклад автора.

Обзор литературы представляет собой развернутый анализ современного вопроса о различных звеньях патогенеза РА, возможного участия РААС в нем, современных методах диагностики и лечения РА, с использованием знаний о РААС системе. На основании проведенного анализа автором выделены и обоснованы наиболее актуальные направления данного исследования. Использованные источники литературы, соответствуют требованиям к современной профессиональной литературе, представлены ведущими учеными РФ и зарубежными исследователями. В рукописи имеются отдельные стилистические погрешности. В разделе «литературный обзор» излишне подробно описаны базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты, т.к. изучение их влияния на РААС не являлось целью работы.

Во 2-ой главе «Материалы и методы исследования» дана характеристика исследования, критерии включения, характеристика обследованных больных РА, критерии формирования групп. Подробное описание методов исследования

– клинических, лабораторных, инструментальных, гистологических. Следует отметить, что в работе использован комплекс современных методов исследования, спланированных для решения поставленных задач. В данном разделе излишне подробно приведено описание методик (артроскопии и т.д.). Границы уровня ХС ЛВП приведены не точно (нет деления в зависимости от пола). Как проводилось исключение «маскированной» АГ (повышение АД в ночные часы)? Известно, что для больных РА характерны неблагоприятные суточные профили АД (нон-диппер, найт-пикер). У больных РА, уже на ранних стадиях заболевания отмечается высокая частота клинической и субклинической хронической сердечной недостаточности, субклинического атеросклероза, что также могло повлиять на уровень изучаемых показателей активации РААС? Как исключались данные состояния? Как длительно пациенты принимали НПВП, ГК и стабильную базисную терапию до включения в исследование? Если пациенты в начале исследования были с высокой активностью заболевания, то проводилась ли коррекция базисной терапии в течение года? Оценивалась ли динамика АД, повышения уровня калия более 6 ммоль/л, уровня мочевой кислоты на фоне терапии ингибиторами АПФ и АМКР?

В 3-ей главе приведены результаты исследования изучаемых показателей РААС и FGF, эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), ультразвукового исследования суставов и маркера ангиогенеза – VEGF у обследованных больных в зависимости от длительности течения РА, степени активности РА и уровню позитивности по АЦЦП. Важное практическое значение имеет установленный факт, что АнII в большей степени влияет на функцию эндотелия и стимулирует ангиогенез в СО на ранних этапах РА, в то время как АЛД, причём не всегда независимо от АнII, в большей степени стимулирует пролиферацию и гипертрофию СО в развернутой стадии заболевания.

В 4-ой главе представлены результаты артроскопического и морфологического исследования синовиальной оболочки у обследованных больных РА. Установлено, что у больных с длительностью РА < 2 лет, а также у высокопозитивных по АЦЦП в 2 раза чаще наблюдаются макро- и микроскопические признаки воспалительной гиперемии, отека и выраженного ангиогенеза синовиальной оболочки, а у больных с длительностью РА > 2 лет чаще отмечается гиперплазия с пролиферацией синовиальной оболочки, атрофические изменения и наличие фибрина.

В 5-ой главе проанализированы взаимосвязи АнII, АЛД и факторов роста с исследованными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а так же рассмотрены взаимосвязи показателей ультразвукового исследования суставов с клинико-лабораторными и инструментальными показателями. На

основании многофакторного дисперсионного анализа установлено, что одновременно высокая концентрация АнП и VEGF в крови неблагоприятно влияет на степень активности РА, а одновременное увеличение АД и FGF негативно влияет на рентгенологические изменения суставов у обследованных больных РА. Интерес вызывает вопрос, проводилось ли построение многофакторной модели прогрессирования РА в зависимости от исходной активности, тяжести заболевания, уровня и АЦПП, АПФ, АД?

В 6-ой главе показана эффективность применения иАПФ в комплексной терапии РА у больных с высоким уровнем АнП в крови. Установлено позитивное влияние на показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, иммуновоспалительного процесса, интенсивности ангиогенеза, клинического состояния здоровья пациента и активности заболевания.

В 7-ой главе показана эффективность применения АМР в комплексной терапии РА у больных с высоким уровнем АД в крови. Установлено позитивное влияние на показатели эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, иммуновоспалительного процесса, изучаемых факторов роста, оценку клинического состояния здоровья пациента и активность заболевания. По данным УЗИ, артроскопии и морфологии комплексная терапия с АМР способствовала снижению скорости образования паннуса и новых костно-хрящевых эрозий. В целом, в разделе «результаты» приведено избыточное количество таблиц и рисунков, сходных по смыслу и затрудняющих восприятие материала.

В 8-ой главе – обсуждение результатов исследования проведен подробный анализ полученных результатов, тщательно обобщая и сопоставляя с данными зарубежных и отечественных исследователей, проводя критический и доказательный анализ полученных закономерностей, делая логические заключения.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из поставленной цели и задач исследования, полностью основаны на полученных результатах исследования.

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. Вопросы, возникшие по ходу прочтения работы, носят дискуссионный характер и отражают интерес к проблеме. Считаю необходимым дать дополнительный комментарий о том, как конкретно усовершенствована диагностика РА на основании проведенного исследования. Данный пункт никоим образом не влияет на общую очень высокую оценку

оппонируемой диссертации и подчеркивает ее направленность на решение наиболее глубоких и сложных вопросов терапии аутоиммунных заболеваний.

Заключение

Диссертация 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 законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена исследованию роли РААС в патогенезе РА и разработке персонализации комплексной терапии РА с применением блокаторов РААС.

Содержит новые данные, которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии.

Основные научные положения и выводы аргументированы, обоснованы и достоверны.

По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны на тему «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник лаборатории ревмокардиологии
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Д.М.Н.

Д.С. Новикова

Подпись Д.С. Новикова

ЗАВЕРЯЮ.
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский
институт ревматологии им.В.А.Насоновой»
Д.М.Н. В.Н. Амирджанова Амирджанова
24.04.2018

