



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ГНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
д. б. н., Д.В. Ребриков

" " 16. 04. 2018 2018

ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России о научно-практической значимости диссертационной работы Комаровой Елены Борисовны на тему: «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита», выполненной на кафедре внутренней медицины факультета последиplomного образования Государственного Учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы ревматоидного артрита (РА) для современной медицины определяется ранней инвалидизацией пациентов и высоким риском развития висцеральной патологии. РА – системное аутоиммунное заболевание с преимущественно деструктивным поражением суставов. Применение нового класса генно-инженерных биологических препаратов в лечении РА не всегда позволяет достичь замедления прогрессирования заболевания и снизить риск развития висцеральной патологии. Уровень смертности у больных РА остаётся в два раза выше, чем в общей популяции, что обусловлено, прежде всего, высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, важную роль в развитии которого играет системное хроническое воспаление. Общим звеном патогенеза СС 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 СС осложнений и увеличению смертности больных РА.

Клинические и экспериментальные исследования патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) свидетельствуют о важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии сосудистого воспаления, оксидативного стресса, ЭД 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. Ангиотензин II (АнII) и альдостерон (АЛД) обладают провоспалительными, пролиферативными и ангиогенными свойствами, а также могут активировать различные факторы роста, тем самым обуславливая рост массы паннуса и способствовать деструкции суставной ткани.

Свойства блокаторов РААС достаточно убедительно изучены в кардиологической и нефрологической практике: они могут уменьшать ЭД, влиять на ангиогенез и на пролиферацию фибробластов, однако немногочисленность исследований, посвященных изучению данных свойств блокаторов РААС при РА, делают данное диссертационное исследование актуальным и необходимым.

Научная и практическая ценность результатов

Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательской работы ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки» «Оптимизация методов диагностики и патогенетической терапии ревматоидного артрита» (№ госрегистрации 0106U001845) и «Оптимизация методов лечения и диагностики заболевания внутренних органов и оценка их клинической эффективности» (№ госрегистрации 0111U006069). Впервые исследованы уровни АнII и АЛД, фактора роста фибробластов (FGF) в крови у больных РА в зависимости от длительности и активности заболевания, уровня АЦЦП в крови. Впервые установлено, что высокий уровень АнII в крови на ранних этапах развития РА отражает интенсивность воспалительного процесса и ангиогенеза в синовии, а также выраженность ЭД. Высокий уровень АЛД в крови на поздних стадиях РА отражает интенсивность воспалительных и пролиферативно-деструктивных процессов в синовии у обследованных больных.

Впервые разработана, обоснована и оценена значимость комплексной терапии РА с применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР). Впервые установлено, что включение иАПФ

в дополнение к базисной терапии РА улучшает показатели клинического состояния здоровья пациента и воспалительных реакций, снижает интенсивность ангиогенеза и активность заболевания, улучшает эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса. Впервые показано, что применение АМР в комплексной терапии РА улучшает показатели воспалительных реакций, уменьшает ЭД, снижает уровни факторов роста в крови и активность заболевания.

Результаты исследования демонстрируют целесообразность определения уровней АнII и АЛД в крови пациентов с РА и использования блокаторов РААС в комплексном лечении РА с учетом персонифицированной терапии.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Автором проделана большая работа по клиническому, лабораторному и инструментальному (рентгенологическое, УЗИ суставов, артроскопия и гистология синовию) обследованию пациентов с РА. Предлагаемый материал достаточен для получения аргументированных положений, закономерностей. При обработке полученных данных использованы адекватные и современные методы статистического анализа. Первичная документация подтверждена актом проверки. Использованные клинические, лабораторные и инструментальные методы отвечают поставленным задачам. Выводы диссертации полностью соответствуют задачам исследования и логично отражают основные полученные результаты. Практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы, доступны для внедрения в практику. Достаточный объем клинического материалы, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертации Комаровой Е.Б. «Клинико-патогенетическая значимость блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении ревматоидного артрита» вносят определенный вклад в области изучения перекрестных звеньев патогенеза РА. Автором сформулирован принципиально новый, научно-обоснованный подход, рассматривающий изучение РААС, как части персонифицированного ведения пациентов с РА.

В результате исследования выявлено, что высокий уровень АнII в крови отражает интенсивность ангиогенеза в синовии, выраженность воспалительного процесса и степень активности у больных РА, особенно на ранних стадиях заболевания, а высокие уровни АЛД и FGF в крови отражают интенсивность воспалительного и пролиферативно-деструктивного процессов у больных с длительным течением 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 дальнейших исследований, направленных на изучение РААС в патогенезе РА, развитие коморбидных ССЗ и прогрессирование костно-суставной деструкции.

На основании выявленных клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей течения РА у больных с нарушением РААС разработаны дифференцированные подходы к терапии с использованием иАПФ или АМР, улучшающие течение заболевания и прогноз качества жизни.

Полученные данные об особенностях РААС у больных РА в зависимости от тяжести течения заболевания создают теоретическую основу для дальнейших исследований новых комплексных терапевтических подходов лечения РА.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертационной работы внедрены и используются в работе ревматологических отделений г. Луганска, г. Донецка, г. Винницы; в диагностических отделениях г. Донецка, г. Харькова; в терапевтических отделениях больниц Луганской Народной Республики, где проводится лечение пациентов с ревматическими заболеваниями.

Оценка РААС у пациентов с РА позволяет осуществить персонализированный подход ведения больных РА, определить показания к применению блокаторов РААС. Изучение клинико-патогенетической значимости блокаторов РААС в лечении РА позволяет снизить риск развития коморбидных патологий и улучшить качество медицинской помощи данным пациентам.

Результаты и выводы диссертации Комаровой Е.Б. рекомендовано использовать в учебном процессе 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 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 Минобрнауки России; 7 тезисов изданы в международных рецензируемых журналах. Результаты работы были представлены на международных и российских конгрессах, съездах и конференциях.

Содержание автореферата отражает все основные положения и результаты диссертации.

Заключение

Диссертационная работа 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 научной квалификационной работой. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Комаровой Елены Борисовны 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 искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Отзыв на диссертационную работу Комаровой Е.Б. обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного

факультета Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрав России (протокол №6 от 12.04. 2018 г.).

Диссертация рекомендована к защите по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Заведующая кафедрой факультетской терапии
им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрав России
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Шостак Надежда Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1,
Тел.: (495) 434-03-29, (495) 434-61-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru; <http://rsmu.ru/>



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ
Пирогова Минздрава России

20 г.