

ОТЗЫВ

официального оппонента Виллевальде Светланы Вадимовны на диссертационную работу Колесовой Екатерины Павловны на тему: «Структурно-функциональное состояние сосудов у больных ревматологическими заболеваниями: связь с маркерами хронического воспаления и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность работы Колесовой Е.П. обусловлена высокими показателями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Механизм раннего развития и ускоренного прогрессирования атеросклеротического процесса в этой популяции пациентов остается не выясненным. Помимо традиционных факторов сердечно-сосудистого риска активно изучается воспаление, которому отводится роль связующего звена между ревматическими заболеваниями и атеросклерозом. Ведущим механизмом реализации негативного влияния воспаления на сердечно-сосудистую систему является эндотелиальная дисфункция. Однако особенности ремоделирования сосудистой стенки при ревматических заболеваниях с различным воспалительным профилем исследованы недостаточно. Данные о взаимосвязи провоспалительных цитокинов, аутоантител с маркерами эндотелиальной функции, артериальной жесткости и субклинического атеросклероза при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях противоречивы. Особый интерес представляет асимметричный диметиларгинин как молекула с широким спектром биологической активности и потенциальный медиатор ремоделирования артериальной стенки.

Таким образом, работа Колесовой Е.П., посвященная изучению вклада традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и болезнь-специфических факторов, воспаления и его медиаторов в развитие и

прогрессирование поражения сосудистой стенки у пациентов с ревматическими заболеваниями, является актуальной с научной и практической точки зрения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Использованные автором методологические подходы соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется дизайном исследования, четко сформулированными критериями формирования групп пациентов, размером выборки (190 человек), достаточным для выявления статистических закономерностей. Следует отметить включение пациентов с различными по патогенезу ревматическими заболеваниями (системной склеродермией, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом), наличие группы сравнения (50 пациентов с бессимптомным атеросклерозом), группы контроля (10 здоровых лиц для определения нормальных значений цитокинов и хемокинов), наличие среди критериев не включения в исследование факторов, способных существенно повлиять на интерпретацию результатов, подробное описание специфической терапии и терапии сердечно-сосудистых факторов риска.

Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования (оценка активности и степени тяжести ревматических заболеваний с использованием композитных индексов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, определение биомаркеров функционального состояния эндотелия при иммуноферментном анализе, цитокинов и хемокинов при мультиплексном анализе с технологией xMap, артериальной жесткости с использованием апplanationной тонометрии, толщины

комплекса интима-медиа сонных артерий при ультразвуковом доплеровском исследовании, эндотелиальной функции методом периферической артериальной тонометрии) современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Для анализа полученных результатов использованы адекватные современные методы статистической обработки, в том числе обобщенная линейная регрессионная модель для выявления многомерных взаимосвязей. Результаты интерпретированы на основании изучения большого количества актуальных отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Таким образом, достоверность и обоснованность сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

Работу отличает высокая научная новизна. Автором показано, что пациенты с ревматическими заболеваниями по сравнению с пациентами с бессимптомным атеросклерозом характеризуются меньшей частотой традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но более выраженным поражением сосудистой стенки, оцененным по дисфункции эндотелия, толщине комплекса интима-медиа сонных артерий, наличию атеросклеротических бляшек. Установлено, что наиболее выраженные признаки атеросклеротического поражения сонных артерий, дисфункции эндотелия (проявляющейся изменением уровня сывороточных биомаркеров и нарушением сосудодвигательной функции) выявлены у пациентов с системной склеродермией.

Не выявлено повышения артериальной жесткости у пациентов с

ревматическими заболеваниями по сравнению с группой бессимптомного атеросклероза, продемонстрировано определяющее влияние традиционных, а не болезнь-специфических факторов риска на данное проявление поражения сосудистой стенки.

Автором показано значимое повышение уровней цитокинов и хемокинов у пациентов с ревматическими заболеваниями по сравнению с пациентами с бессимптомным атеросклерозом, при этом более значимое повышение провоспалительных цитокинов и хемокинов наблюдается при системной склеродермии, а колониестимулирующих факторов – при ревматоидном артрите.

Установлено, что маркер функции эндотелия асимметричный диметиларгинин взаимосвязан с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, аутоантителами, болезнь-специфическими факторами, медиаторами воспаления и характеристиками ремоделирования сосудистой стенки.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты определяют целесообразность проведения ультразвукового исследования сонных артерий для раннего выявления маркеров атеросклероза у пациентов с различными ревматическими заболеваниями в связи с более агрессивным его течением в данной популяции пациентов. Учитывая наибольшую выраженность нарушений функции эндотелия у пациентов с системной склеродермией, автор обосновывает целесообразность ее оценки в этой группе пациентов.

Результаты свидетельствуют о нерациональности оценки артериальной жесткости для дополнительной стратификации пациентов с ревматическими заболеваниями по сердечно-сосудистому риску.

Автором на основании выявленных взаимосвязей асимметричного диметиларгинина с медиаторами воспаления, маркерами поражения сосудистой стенки сформулированы рекомендации по определению его

уровня с целью оценки профиля сердечно-сосудистого риска.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для разработки алгоритмов диагностики и профилактики ранних проявлений ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с различными ревматическими заболеваниями.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана традиционно, изложена на 98 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 17 таблиц и 9 рисунков. Библиографический список включает 38 отечественных и 178 зарубежных работ.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение, сформулированы положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлены современные данные о развитии и значении сердечно-сосудистой патологии, механизмах и вариантах поражения сосудистой стенки у пациентов с ревматологическими заболеваниями, показаны противоречивость и ограниченность литературных данных, сформулированы нерешенные вопросы.

В главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и не включения в исследование для каждой из групп пациентов, дизайн исследования, подробно рассмотрены использованные в работе методы. Вместе с тем, данные об уровнях клинического АД, креатинина сыворотки и расчетной скорости клубочковой фильтрации дополнили бы клиническую характеристику пациентов. Целесообразно также указание источников/рекомендаций, на основании которых определяли отрезные уровни для оценки индекса реактивной гиперемии, выбор антигипертензивной и

болезнь-специфической терапии. Уместным было бы указание на наличие/отсутствие анамнеза применения биологических препаратов, учитывая их возможное влияние на изучаемые параметры.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы обработки данных. Особо следует отметить анализ, выполненный в зависимости от длительности и активности ревматических заболеваний, специфической терапии, что имеет важное значение для интерпретации данных и формулирования выводов. Наряду с этим, представляет интерес частота сочетания маркеров сосудистого ремоделирования при различных ревматических заболеваниях, *сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием поражения стенки артерий.*

В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Возможно, представление автором клинических примеров позволило бы проиллюстрировать полученные результаты, подчеркнув различия патогенетических механизмов ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с ревматическими заболеваниями, бессимптомным атеросклерозом.

Выводы лаконичны, логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы. Практические рекомендации конкретны, отражают значимость работы для современной кардиологии. В журналах, рекомендуемых ВАК, опубликовано 5 научных статей, полностью отражающих результаты исследования. Работа широко апробирована, полученные данные представлены автором на российских и международных кардиологических и ревматологических научных конференциях, конгрессах. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Высказанные комментарии носят дискуссионный характер, не снижают

ценность работы и ее общую положительную оценку.

В порядке дискуссии целесообразно заслушать ответ автора на следующие вопросы:

Каковы основные различия в предполагаемых механизмах развития ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с ревматическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом?

Какие профилактические вмешательства у пациентов с ревматическими заболеваниями потенциально могут замедлить развитие и прогрессирование поражения сосудистой стенки?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Колесовой Екатерины Павловны «Структурно-функциональное состояние сосудов у больных ревматологическими заболеваниями: связь с маркерами хронического воспаления и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Конради Александры Олеговны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи определения роли традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, воспаления и его медиаторов в развитии и прогрессировании раннего поражения сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями, что имеет существенное значение для кардиологии, позволяя определить направления своевременных диагностических и профилактических вмешательств.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики
Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессор


Светлана Владимовна
Виллевальде

Адрес 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Телефон +7 (495) 434-53-00
villevalde_sv@rudn.university
Официальный сайт www.rudn.ru

27.11.2017г

Подпись д.м.н., профессора С.В. Виллевальде заверяю

Ученый секретарь Ученого совета Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»,
к. фарм. н., доцент



Татьяна
Владимировна
Максимова