

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Орловой Яны Артуровны на диссертацию Маслянского Алексея
Леонидовича «Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-
сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями
— возможности патогенетической терапии», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.01.22 -
ревматология**

Актуальность исследования

По данным эпидемиологических исследований сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной заболеваемости и смертности, как в общей популяции, так и среди пациентов воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) – в качестве основной коморбидности. Данный факт определяет роль первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как важнейшей задачи современного здравоохранения. Основные усилия подобной профилактики традиционно направлены на контроль общеизвестных, или «традиционных», факторов сердечно-сосудистого риска. Данный подход характеризуется достаточно высокой эффективностью в общей популяции. Однако, у больных РЗ в этой ситуации существенного снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности отмечено не было.

Сравнительно недавно было установлено, что само наличие воспалительного ревматического заболевания по сути является новым, неклассическим фактором сердечно-сосудистого риска, независимо ассоциированным с ранним развитием и неблагоприятным течением атеросклероза. В качестве основного объяснения рассматривается патогенное влияние клеток-эффекторов и медиаторов иммуновоспалительного процесса на состояние эндотелия и сосудистой стенки, опосредуемое различными механизмами.

Выполненный автором анализ убедительно доказывает наличие у больных ревматоидным артритом, спондилоартритами и системной

склеродермией предпосылок к раннему и быстрому развитию поражения сердечно-сосудистой системы.

Как показано в литературном обзоре А.Л. Маслянского, основные группы воспалительных РЗ (ревматоидный артрит, спондилоартриты, диффузные болезни соединительной ткани) с точки зрения иммунопатогенеза представляют собой гетерогенные нозологические формы. Это касается как вклада гуморального звена иммунитета (наличие/отсутствие аутоантител, спектр аутоантител), так и профиля и патогенетического значения провоспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, РЗ могут быть использованы в качестве естественной модели, позволяющей дифференцированно оценить вклад различных иммунологических нарушений в формирование эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистого ремоделирования. До настоящего времени подобные данные, прежде всего у пациентов системной склеродермией и анкилозирующим спондилитом, остаются немногочисленными и противоречивыми. Также обращает на себя внимание очевидный дефицит работ сравнительного плана, анализирующих особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов различными патогенетическими клинико-иммунологическими формами РЗ (с преобладанием как аутоиммунного, так и аутовоспалительного компонентов) – во взаимосвязи с характером иммунологических нарушений.

Таким образом, актуальность диссертационной работы А.Л. Маслянского не вызывает сомнений. Сформулированные автором цель и задачи исследования в полной мере отражают актуальность решаемой проблемы. Нельзя особо не выделить фрагменты исследования, посвященные поиску новых диагностических биомаркеров РЗ, что имеет как теоретическое, так и важное практическое значение.

Содержание работы. Степень обоснованности и достоверность полученных данных

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и характеристики обследованных больных, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 47 отечественных и 490 зарубежных источников. Текст диссертации изложен на 318 страницах, содержит 43 таблицы, 30 рисунков. Таким образом, работа построена по традиционному плану.

В первой главе автором представлен анализ данных научной литературы, отмечается недостаточное количество сравнительных данных о характере и тяжести поражения сосудистой стенки и эндотелия у больных с различными формами РЗ (воспалительные артропатии, спондилоартриты, диффузные болезни соединительной ткани), а также информации об участии конкретных иммунопатологических механизмов в поражении сердечно-сосудистой системы. Детально проанализирован пул наиболее перспективных, новых биомаркеров РЗ. Объем изученного материала, широкие временные рамки, большое число источников, опубликованных в течение последних пяти лет, подтверждает актуальность выбранного направления исследования.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание дизайна исследования, используемые методы, клиническая характеристика обследованных больных, групп контроля/сравнения. Разработанный дизайн исследования, выбранные методы позволяют в полном объеме решить поставленные задачи. Формирование групп соответствует современным требованиям доказательной медицины. Изученные выборки репрезентативны, их объем достаточен для проведения статистического анализа.

Диссертационное исследование включает в себя два крупных раздела. Первый из них, посвящен изучению новых кандидатных биомаркеров РЗ – биомаркеров системного и локального воспаления.

В структуре данного блока представлены данные углубленного изучения когорт больных ревматоидным артритом ($n=262$), системной склеродермией ($n=73$), системной красной волчанкой ($n=56$), болезнью

Шегрена (n=25), анкилозирующим спондилитом (n=53), псориатическим артритом (n=12), реактивным артритом (n=12), остеоартритом (n=32), подагрой (n=8). В группу контроля были включены 200 клинически здоровых доноров крови.

Для подисследования, посвященного оценке особенностей локального воспаления и ремоделирования суставов, дополнительно была сформирована контрольная группа, включавшая 21 пациента, ранее (более чем за 1 год до момента включения в исследование) перенесших травмы коленных суставов, имевших показания для проведения плановой ревизионной/диагностической артроскопии, у диагнозов остеоартрита или воспалительного ревматического заболевания мог быть достоверно исключен. Следует отметить высокий методологический уровень исследования. Автором были применены современные международные классификационные критерии РЗ, валидированные индексы активности заболевания, современные методы иммунологического обследования. Сделанные по результатам данного фрагмента выводы о высокой диагностической информативности аутоантител к РА 33 аутоантигену, семейства «минорных» аутоантител, ассоциированных с системной склеродермией, уровней экспрессии мРНК хемокинов (RANTES, VCA-1) и хемокинового рецептора CXCR5 имеют несомненное научное значение, и востребованы современной ревматологической практикой.

Второй раздел, являющийся стержнем диссертационного исследования, основывался на детальном обследовании когорт больных ревматоидным артритом (n=49), системной склеродермией (n=67), системной красной волчанкой (n=51), анкилозирующим спондилитом (n=46). В группу сравнения вошло 63 человека, имевшие множественные (не менее 3) традиционные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. В группу контроля были включены 19 лиц, имевших не более 1 традиционного фактора сердечно-сосудистого риска.

В ходе данного подисследования было выполнено комплексное обследование больных РЗ и лиц групп сравнения с использованием

клинических, лабораторных, ультразвуковых методов. Эластические характеристики сосудистой стенки изучали методом аппланационной тонометрии. Инструментальное исследование эндотелиальной дисфункции основывалось на технологии регистрации сигнала периферического артериального тонуса (EndoPat). Особенностью лабораторного исследования, посвященного оценке эндотелиальной дисфункции/активации, было параллельное исследование 5 биомаркеров, что позволило выявить их разнонаправленную динамику в различных когортах пациентов РЗ.

Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне. Реализованный А.Л. Маслянским подход к набору материала, его математической обработке, подтверждает достоверность полученных выводов, обоснованность практических рекомендаций.

По результатам исследования у лиц с множественными традиционными факторами риска и бессимптомным атеросклерозом выявлено сходство цитокинового профиля с таковым у пациентов с РЗ.

Было отмечено, что у пациентов с ревматоидным артритом, системной склеродермией и анкилозирующим спондилоартритом выявлены различия в спектре сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции. У пациентов с ревматоидным артритом преобладает повышение содержания АДМА и эндотелина 1–21, у пациентов с системной склеродермией— АДМА и sICAM-1, у больных анкилозирующим спондилоартритом— повышение гомоцистеина. Данные различия соотносились с особенностями цитокиновых паттернов данных ревматических заболеваний и профилем традиционных факторов риска сердечно сосудистых заболеваний. Также были отмечена взаимосвязь спектра аутоантител с выраженностью эндотелиальной дисфункции

У пациентов с системной склеродермией и ревматоидным артритом выявлено более тяжелое атеросклеротическое поражение каротидных артерий по сравнению с пациентами с традиционными факторами риска и практически здоровыми лицами, тогда как жесткость сосудистой стенки была повышена

только по сравнению с группой контроля. В свою очередь ремоделирование сосудистой стенки ассоциировано как с болезнь-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Характерным для все исследованных групп пациентов РЗ оказалась универсальная взаимосвязь асимметричного диметиларгинина (АДМА) и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования: скорости распространения пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа. Данные о более высоком уровне АДМА в сыворотке крови были получены при ССД, СКВ и РА, но только при ССД и РА выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия.

Патогенетическая анти-В-клеточная терапия системной склеродермии и ревматоидного артрита приводит к значимому снижению активности иммуновоспалительного процесса, что сопровождалось улучшением вазодилатационной функции эндотелия и снижению жесткости сосудистой стенки

В зависимости от поставленной задачи, автором в ходе исследования были использованы как методы одномоментного (cross-sectional) анализа, так и проспективное наблюдение.

Сделанные по результатам данного раздела выводы имеют важное научное значение и востребованы как ревматологической, так и современной кардиологической клинической практикой.

Автореферат четко отражает содержание работы. Иллюстративный материал облегчает восприятие сути проведенных исследований. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Statistica версия 8,0 (StatSoft, Ink., США) и Prism for Windows версия 5,0 (GraphPad SoftWare, Ink., США). В ходе статистической обработки автором широко использованы методы ROC-анализа и методов многомерной статистики (множественный регрессионный анализ, GLM анализ, факторный анализ, многомерное шкалирование).

Научная новизна исследования

Диссертационная работа А.Л. Маслянского содержит новые данные о различиях серологического профиля больных ревматоидным артритом на различных этапах патологического процесса. В частности, в работе выявлена более высокая распространенность аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 на ранней стадии заболевания.

Охарактеризованы цитокиновые профили сыворотки больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, анкилозирующим спондилитом и впервые установлены элементы сходства данных профилей больных системными ревматическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом.

В ходе работы А.Л. Маслянским показано, что среди обследованных больных ревматическими заболеваниями наиболее выраженные субклинические поражения сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция характеризуют пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией. Установлена взаимосвязь тяжести поражения с клинико-иммунологической формой заболевания, спектром аутоантител, оцененным с использованием валидированных шкал уровнем активности заболевания и профилем цитокинов.

У всех обследованных групп пациентов с РЗ выявлено повышение содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови, ассоциированное как с болезнь-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, выраженностью ремоделирования сосудистой стенки.

Впервые показана возможность регресса нарушений эластических характеристик сосудистой стенки под влиянием анти-В-клеточной иммуносупрессивной терапии у пациентов с системной склеродермией—что подтверждает роль иммуновоспалительного процесса в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы.

Значимость для науки и практики

Научная ценность рассматриваемого диссертационного исследования определяется прежде всего комплексным подходом к решаемой проблеме, включающим оценку функционального состояния эндотелия, сердечно-сосудистого ремоделирования (эластические характеристики стенки аорты, состояние комплекса интима-медиа) – в сопоставлении с широким спектром параметров гуморального и цитокинового звеньев иммунной системы у пациентов РЗ. Выбранные нозологические формы РЗ отличались иммунопатогенетической гетерогенностью, и различным вкладом аутоиммунного и аутовоспалительного патогенетического механизмов, что создало эффективные предпосылки для проведения сопоставлений.

Выявленные клинические, клинико-лабораторные, клинико-инструментальные, лабораторно-инструментальные взаимосвязи позволило углубить представление о закономерностях развития патологических процессов, затрагивающих сердечно сосудистую систему, неодинаковых у больных с различными РЗ. Практическая направленность проведенных автором исследований несомненна.

Внедрение разработанных в ходе выполнения работы новых биомаркеров: аутоантител (HnRNPB1) позволяет повысить эффективность диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий у больных РЗ, в том числе на наиболее ранних этапах развития патологического процесса. Инструментами, впервые разработанными и примененными в работе, являются тест-системы для определения аутоантител к HnRNPB1.

Выделенные в рамках исследования предикторы субклинического поражения сосудистой стенки (медиаторы воспаления, уровень асимметричныйдиметилпргинин) позволяют оптимизировать наблюдение за пациентами и характер терапии. Однако для рекомендации использования оценки эндотелиальной функции в клинической практике оснований пока недостаточно.

Выявленная возможность обратного развития эндотелиальной дисфункции и изменения эластических характеристик сосудистой стенки у пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией на фоне таргетной иммуносупрессивной терапии атеросклероза служит еще одним аргументом в пользу воспалительной теории атеросклероза, и создает предпосылки для развития прецизионной терапии.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов: Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2012), VII Всероссийская конференция ревматологов «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), Всероссийский ежегодный межрегиональный конгресс «Балтийский Медицинский Форум» (Санкт-Петербург, 2014, 2016, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2014), Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (Париж, 2014), 7-й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгинину (Санкт-Петербург, 2014), Международный конгресс по аутоиммунным заболеваниям (Барселона, 2012), XVI Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017). Результаты диссертационного исследования внедрения в практику лечебной работы отделений ревматологии ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», ГБУЗ Ленинградская Областная клиническая больница, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург), а также в практику научной и учебной работы кафедр терапии № 1 им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ.


Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Маслянского Алексея Леонидовича «Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии» - научно-квалификационная работа, в рамках которой автором предложено решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение в области повышения качества ранней диагностики ревматических заболеваний, а также раннего выявления и лечения сердечно-сосудистых поражений у больных ревматическими заболеваниями. Это соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям. Ее автор – Маслянский Алексей Леонидович – заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.01.22 – ревматология.

«26» августа 2019г

Заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний
обособленного подразделения Медицинский
научно-образовательный центр ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова», доктор медицинских наук
(14.01.05 – кардиология)


Я.А. Орлова

Подпись доктора медицинских наук Орловой Яны Артуровны заверяю.

Зам. директора по научно-образовательной работе
обособленного подразделения Медицинский
научно-образовательный центр ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», кандидат медицинских наук


Ж.А. Акопян

Адрес организации: 119992, г. Москва, Ломоносовский проспект д.27, к.10.
+7(495)531-27-43; e-mail: YAOrolova@mc.msu.ru; <https://www.mc.msu.ru>

