

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Попковой Татьяны Валентиновны на диссертацию Маслянского А.Л. на тему: «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, 14.01.22 - ревматология

Актуальность исследования

Анализ значимости основных групп хронических заболеваний показывает, что именно ревматические заболевания (РЗ) вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и число обращений к врачам первичного звена.

Актуальность проблемы РЗ, прежде всего аутоиммунных заболеваний (АИЗ), определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Сходство клинических проявлений, отражающее системное воспаление внутренних органов, наличие общих иммуногенетических факторов предрасположенности и патогенетических механизмов, связанных с нарушениями в системе иммунитета, позволяет рассматривать АИЗ, как модели для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов) и внезапной сердечно-сосудистой смерти, что объясняет их высокое медико-социальное значение.

Несмотря на то, что разработанные в последние годы методы ранней диагностики, способы применения комбинированной патогенетической терапии и мониторинга течения РЗ привели к увеличению выживаемости и продолжительности жизни пациентов, остается еще много нерешенных проблем.

Перспективным представляется поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров на основе анализа профиля экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в органе мишени. Однако, в литературе эти сведения представлены недостаточно. Данные о характере и тяжести поражения сосудистой стенки и эндотелия у больных различными клинико-патогенетическими вариантами РЗ, прежде всего их взаимосвязь с ключевыми характеристиками воспалительного процесса, остаются противоречивыми и недостаточно изученными.

Многие иммунологические маркеры кардиоваскулярных поражений определяются за несколько лет до развития АИЗ, и с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений, ассоциируясь с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РЗ. Остается неясным, существует ли универсальный для атеросклероза цитокиновый профиль, и какие из противовоспалительных цитокинов имеют наибольшее значение в формировании кардиоваскулярных поражений при различных РЗ. Наряду с цитокинами, важным классом эффекторных молекул, вовлеченных в патогенез РЗ, являются аутоантитела, значение которых описано в литературе. В то же время не решен вопрос участия некоторых новых аутоантител в патогенезе РЗ и поражения сердечно-сосудистой системы, что создает предпосылки для поиска общих иммуновоспалительных биомаркеров в развитии этих заболеваний.

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при РЗ, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), использование которых позволяет селективно блокировать провоспалительные цитокины и некоторые популяции иммунокомпетентных клеток. В то же время влияние этих препаратов на сердечно-сосудистую систему остается недостаточно изученным.

В связи с этим актуальность диссертации А.М. Маслянского «Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями - возможности патогенетической терапии», определяется безусловной важностью.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Новизна полученных результатов является обоснованной и достоверной. Работа выполнена на большом клиническом материале: 542 обследованных. Автором использованы современные клинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные методы исследования, проведен подробный статистический анализ полученных данных.

**Научная новизна исследования и научно-практическая значимость
полученных результатов**

Научная и практическая значимость полученных А. Л. Маслянским результатов заключается в определении нового подхода к проблеме диагностики раннего ревматоидного артрита (РА) и системной склеродермии, создавая тем самым предпосылки для повышения эффективности их лечения. Впервые автором изучена диагностическая информативность двух представителей семейства антител РА33 у больных РА при различной длительности болезни в одномоментном и проспективном наблюдениях. Выявлена высокая распространенность аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 на ранней стадии РА, а также при серонегативном клинико-иммунологическом варианте данного заболевания.

Охарактеризованы цитокиновые профили сыворотки больных РЗ: РА, системной красной волчанкой, системной склеродермией (ССД), анкилозирующего спондилита (АС) и установлены элементы сходства данных профилей больных системных РЗ и бессимптомного атеросклероза. Сравнение цитокиновых профилей сыворотки у больных АИЗ с субклиническим атеросклерозом, позволило выявить признаки единых патогенетических механизмов этих заболеваний. Показано, что среди обследованных больных РЗ наиболее

выраженные субклинические проявления атеросклероза, изменения эластических свойств сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция характеризуют пациентов с РА и ССД, но не с АС.

Впервые у пациентов с РЗ установлена взаимосвязь уровней асимметричного диметиларгинина (АДМ) в сыворотке крови с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, клиническо-лабораторными параметрами, характеризующими активность иммуновоспалительного процесса, с показателями ремоделирования сосудистой стенки. Выделенные в рамках исследования предикторы субклинического поражения сосудистой стенки (медиаторы воспаления, уровень АДМА) позволяют оптимизировать наблюдение за пациентами и интенсифицировать иммуносупрессивную терапию РЗ с использованием ГИБП в качестве метода вазопротекции. В проспективном наблюдении установлено улучшение эластических характеристик сосудистой стенки на фоне приема анти-В клеточной терапии у пациентов с ССД, что предполагает роль иммуновоспалительного процесса в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы.

Продемонстрированы важные данные, посвященные профилю экспрессии цитокинов и хемокинов в ткани синовиальной оболочки больных РА и остеоартритом (ОА). Высокая специфичность охарактеризованных диагностических порогов экспрессии хемокинов и их рецепторов в ткани синовиальной оболочки больных РА позволяет использовать их в качестве дополнительных диагностических биомаркеров. Выявленное повышение экспрессии В-клеточного хемоаттрактанта SDF-1 в синовиальной оболочке больных ОА имеет важное теоретическое значение, и расширяет представления о патогенетических механизмах данного заболевания.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в ревматологическую и кардиологическую практику.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация А.Л. Маслянского построена по традиционному плану, изложена на 318 страницах компьютерного текста, и состоит из введения, обзора

литературы, 9 глав, в которых представлены материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 537 источников, из них 47 - отечественных и 490 - иностранных. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 30 рисунками, которые облегчают восприятие материала.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Из этого логично вытекают изложенные далее цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы представлены современные данные по структуре сердечно-сосудистой патологии у больных РЗ, вкладу традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ в поражение сосудистой стенки при РЗ, рассмотрены вопросы гетерогенности иммунопатогенеза СКВ, ССД, РА, АС, значения роли воспаления и аутоиммунитета в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы, а также влияние иммуносупрессивной терапии РЗ на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов. Значительная часть обзора литературы посвящена анализу сходства и различий механизмов патогенеза РА, ССД, АС, изучению перспективных серологических и генетических маркеров при этих заболеваниях, рассмотрены механизмы их возможного влияния на сердечно-сосудистую систему, а также представлены особенности регуляции локального воспаления у больных РА и ОА.

Автором анализируются в основном те источники литературы, которые имеют непосредственное отношение к цели и задачам работы, что свидетельствует о глубоком знании автором предмета исследования.

Для решения поставленных задач автор использовал комплексный подход, основанный на совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов. Исследование проведено на достаточном в количественном статистическом отношении материале. Статистический анализ проведен на высоком, современном уровне.

В разделе результаты собственных исследований автором получены объективные данные о серологическом профиле пациентов с РА и ССД,

значении различных аутоантител, спектр которых можно рассматривать для ранней и дифференциальной диагностики АИЗ. Представлены функциональные и лабораторные характеристики состояния эндотелия у больных РЗ и их взаимосвязь с иммуновоспалительными биомаркерами. Охарактеризованы цитокиновые профили сыворотки больных РЗ. Показано, что у больных различными нозологическими формами РЗ распределение цитокинов/хемокинов, оказывающих негативное влияние на эндотелий, различались, что может объяснить различную тяжесть поражения. Продемонстрирована структура взаимосвязей между медиаторами воспаления, клиническими и лабораторными характеристиками активности, традиционными кардиоваскулярными факторами риска и маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы (артериальной стенки и эндотелия). Проанализировано влияние анти- В-клеточной терапии на функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудистой стенки больных ССД и РА.

Автором было подтверждено негативное влияние системного воспалительного процесса на сосудистую стенку у всех обследуемых когорт больных РЗ. При этом, наиболее тяжелое атеросклеротическое поражение каротидных артерий и дисфункция эндотелия наблюдалось у пациентов с РА и ССД. Многомерный анализ позволил установить взаимосвязь между особенностями цитокинового спектра, присутствием определенных семейств аутоантител (антитела к кардиолипину, РА33, антицентромерные аутоантитела) и более выраженными процессами ремоделирования сосудистой стенки, а также поражения эндотелия именно среди описываемых когорт больных.

Среди лиц группы сравнения (с множественными традиционными факторами риска и бессимптомным атеросклерозом) выявлено сходство цитокинового профиля с таковым у пациентов с системными воспалительными РЗ. Полученные данные хорошо соотносятся с представлением о роли «low grade inflammation» в патогенезе атеросклероза, а также результатами исследования

Cantos, продемонстрировавшими терапевтический антиатеросклеротический потенциал моноклонального антитела – блокатора интерлейкина-1.

Мультипараметрический подход к выявлению эндотелиальной дисфункции оказался полностью оправданным, поскольку позволил установить различия в профиле подобных биомаркеров среди пациентов РА, АС, ССД и лиц с множественными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. У пациентов с РА преобладали повышенные уровни ассиметричный диметиларгинин (АДМА) и эндотелина, у пациентов с ССД - АДМ и sICAM-1, у больных АС - гомоцистеина.

Данный факт целесообразно учитывать при планировании лабораторной оценки состояния эндотелия пациентам РЗ. Эти различия были соотнесены как с клиническими особенностями больных РЗ (суставной синдром, наличие легочной гипертензии и т.д.), так и с профилем традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также профилем цитокинов.

По данным автора, среди исследованных маркеров эндотелиальной дисфункции наиболее информативным оказался АДМ. Значимое повышение уровней указанного биомаркера было отмечено среди пациентов с РА, ССД и СКВ. Среди всех исследуемых групп пациентов с РЗ данный маркер был взаимосвязан с выраженностью параметров сердечно-сосудистого ремоделирования.

Обсуждение полученных результатов представляет подробный анализ собственных и литературных данных, касающихся изучения проблемы хронического воспаления, состояния эндотелия, сердечно-сосудистого ремоделирования у больных РЗ, а также возможности патогенетической терапии. Выводы конкретны и в целом дают ответы на вопросы, поставленные в целях и задачах исследования.

Оценка практических рекомендаций положительна.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 работ и приравненных к ним научных трудов, среди них 37 статей в журналах, входящих в литературную базу РИНЦ. В их числе 26 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в иностранных журналах (входящих в

базы Scopus, Web of Science, Medline), 1 программа для ЭВМ (свидетельство Роспатент № 2018614886 от 19 апреля 2018).

Результаты исследования были представлены на международных и всероссийских научных конференциях.

Принципиальных замечаний по оформлению работы, методическим подходам, решению проблем, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение диссертационной работы нет. Диссертация построена логично, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. Однако, в ходе изучения диссертационного исследования возник вопрос, который представляется целесообразным обсудить в ходе дискуссии:

1. В какой степени выявленные различия между группами могут объясняться особенностями схем фармакотерапии?

Заключение

Диссертационное исследование Маслянского Алексея Леонидовича на тему: " Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии", выполненное под научным руководством члена-корреспондента РАН Конради Александры Олеговны и академика РАН Мазурова Вадима Ивановича является законченной научно-квалификационной работой, которая по совокупности полученных результатов и разработанных положений может быть квалифицирована как работа, содержащая решение крупной научной проблемы кардиологии и ревматологии - оптимизации ранней диагностики и лечения типичных групп пациентов, что позволит своевременно прогнозировать неблагоприятное течение заболевания и оптимизировать лечебную тактику.

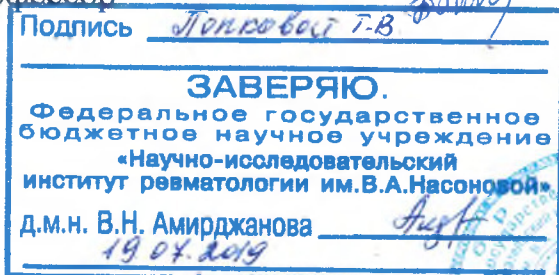
Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение внесет

существенный вклад в решение важной проблемы улучшения качества ведения ревматологических пациентов и в перспективе – снижение риска сердечно-сосудистой патологии в данной группе пациентов.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертация Маслянского Алексея Леонидовича на тему: " Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии" полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в актуальной редакции, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.01.22 – ревматология.

Заведующая
лабораторией системных
ревматических заболеваний ФГБНУ
НИИР им. В. А. Насоновой
доктор медицинских наук,
профессор

Попкова Татьяна Валентиновна



Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»
115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А. Телефон (8495) 109-29-10
(доб.4402)
E-mail: sokrat@irramn.ru
19.07.2019