

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Олейникова Валентина Эливича 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

В мире постоянно увеличивается число больных с воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ). Несмотря на значительные успехи в изучении иммунопатогенеза и внедрения в практику новых диагностических биомаркеров, проблема ранней диагностики ревматоидного артрита и диффузных заболеваний соединительной ткани (ДБСТ) далека от рационального решения.

Как известно, у больных ревматическими заболеваниями имеет место эксцесс сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, связанный прежде всего с неблагоприятным течением атеросклероза. Помимо традиционных факторов риска, данный эксцесс во многом обусловлен влиянием самого иммуновоспалительного процесса, в пользу чего свидетельствует большой объем экспериментальных и клинических данных. Однако, несмотря на успехи фармакотерапии РЗ, значимого снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности до настоящего времени зафиксировано не было. Очевидно, это может быть связано как с неполным контролем активности иммуновоспалительного процесса на фоне стандартной терапии, так и существованием длительного, латентного, «доклинического» периода, в пределах которого имеет место неконтролируемое влияние медиаторов воспаления на сердечно-сосудистый континуум пациентов.

Необходимо отметить также патогенетическую гетерогенность таких групп РЗ, как воспалительные артропатии (ревматоидный артрит), спондилоартриты (анкилозирующий спондилит) и ДБСТ. Однако, сравнительные данные о характере поражения сердечно-сосудистой системы, прежде всего состояние эндотелия и эластических характеристик сосудистой стенки, остаются немногочисленными и противоречивыми.

Исходя из вышеизложенного, **цель диссертации** представляется высоко актуальной. Для достижения поставленной цели Маслянским А.Л. сформулированы 6 задач, каждая из которых отражает важные аспекты проблемы, явившейся предметом диссертационной работы, и позволяет достичь сформулированной автором цели. Таким образом, выполненное диссертационное исследование посвящено решению актуальной и важной для здравоохранения Российской Федерации проблемы.

Содержание работы. Степень обоснованности и достоверность полученных данных

Работа написана по традиционному плану, изложена на 318 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 43 таблицами. Содержит введение, обзор литературы, описание методов исследования и характеристику обследованных больных, 7 глав, отражающих собственные наблюдения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 537 источников, из них 47 отечественных и 490 – иностранных авторов.

Глава 1 – «Обзор литературы» представляет собой серьезное и детальное изложение и анализ современных данных, отражающих распространенность и спектр сердечно-сосудистой патологии у пациентов с РЗ. Подробно рассмотрены данные, посвященные роли классических и «нетрадиционных», болезнь-специфических факторов сердечно-сосудистого риска в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы. Мысль о патогенетических различиях, опосредующих взаимосвязь воспаления и

поражения эндотелия и сосудистой стенки в структуре рассматриваемых нозологических форм делается очевидной.

Тщательный анализ данных, посвященных влиянию таргетной биологической иммуносупрессивной терапии на суррогатные маркеры поражения сосудистой стенки логично обосновывает потенциал противовоспалительной терапии как метода модификации «нетрадиционных», болезнь-специфических факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов РЗ.

Вполне обоснованным выглядит включение в обзор данных о перспективных серологических маркерах ревматоидного артрита и системной склеродермии, а также о спектрах провоспалительных хемокинов и цитокинов, экспрессируемых локально в синовиальной оболочке у пациентов ревматоидным артритом и остеоартритом. Автор справедливо подчеркивает роль новых семейств аутоантител (в частности анти РА-33) как наиболее перспективного диагностического биомаркера РА, а также существенные различия в спектре локальной экспрессии хемокинов, присущие различным формам РЗ – что может иметь перспективы диагностического применения.

Глава 2 - «Материалы и методы исследования» - традиционна по содержанию. Выборка из 533 пациентов в когортах больных РЗ и 263 пациентов в группах контроля и сравнения репрезентативна, соответствуют заявленному дизайну. Дана качественная и очень подробная клиническая характеристика групп пациентов РЗ, соответствующая современным стандартам ревматологической практики. Используются современные валидированные шкалы оценки активности РЗ.

Обращает на себя внимание высокий методологический уровень и современные исследования, использованные автором. Методы, использованные для выявления эндотелиальной дисфункции, оценки эластических характеристик сосудистой стенки, структуры сердца отвечают современным требованиям кардиологического обследования. Следует особо

отметить адекватный выбор автором контрольной группы и групп сравнения. Репрезентативность выборки больных и лиц контрольной группы и группы сравнения, использование корректных методов статистической обработки полученных данных позволяют полностью доверять результатам исследования.

Глава 3 и глава 4 представляют единый блок, посвященный разработке дополнительных диагностических маркеров ревматоидного артрита и системной склеродермии. Автором доказано, что ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированным пептидам характеризуются наибольшей диагностической чувствительностью и специфичностью, но встречаются преимущественно совместно и характеризуют единый клинико-иммунологический субтип заболевания. В то же время, анти РА 33 аутоантитела являются независимым серологическим маркером, максимально представленным на ранних этапах заболевания. У пациентов системной склеродермией совместное определение «минорных» антиядерных аутоантител способствовало повышению информативности серологического обследования пациентов на 9%.

Анализ экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов синовиальной оболочки больных РА (RANTES, BCA-1) выявил особенности экспрессионного спектра, характерного для данной группы пациентов, и позволил рассчитать диагностические пороги, при которых информативность данных биомаркеров не уступает таковой ревматоидного фактора и аутоантител к цитруллинированным белкам. Важным для ревматологов является вывод о возможности применения данных биомаркеров в ходе дополнительного обследования. Оценка диагностической информативности биомаркеров проводилась с использованием методов ROC-анализа.

Главы 5, 6 и 7 содержат ключевые результаты диссертации. В них детализируются характер поражения сердечно-сосудистой системы у больных РЗ (АС, ССД, СКВ, РА), приводятся данные углубленного

обследования маркеров эндотелиальной дисфункции и функционального состояния эндотелия с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, и «нетрадиционными», болезнь-специфическими факторами.

Автором установлено, что группа больных РЗ (АС, ССД, СКВ), но не РА характеризовалась меньшей встречаемостью традиционных факторов риска в сравнении с лицами группы сравнения, что объяснялось прежде всего меньшей частотой ожирения и гиперлипидемии (липидный парадокс). После учета различий в спектре традиционных факторов риска, выполненного с помощью многомерного анализа, была доказана большая распространенность субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа) среди пациентов ССД и РА, как в сравнении с группой контроля, так и пациентами с АС. Сходные, но менее выраженные закономерности выявлены при оценке эластических характеристик аорты по скорости распространения пульсовой волны.

У больных РЗ наиболее выраженные проявления эндотелиальной дисфункции были выявлены среди пациентов ССД, РА и СКВ как в сравнении с лицами группы сравнения, так и пациентами АС. Отмечены различия в спектре сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции – больные РА характеризовались повышением содержания асимметричного диметиларгинина (АДМА) и эндотелина 1-21, больные системной склеродермией асимметричного диметиларгинина и sICAM-1, больные анкилозирующим спондилитом – повышением уровня гомоцистеина.

Выявлена уникальная роль АДМА, уровень которого оказался взаимосвязан как с традиционными факторами сердечно сосудистого риска (Фрамингемская шкала), так и с клинико-лабораторными индексами, характеризующими активность ревматических заболеваний. Также данный биомаркер оказался тесно взаимосвязан с параметрами, характеризующими процессы ремоделирования сосудистой стенки – у пациентов РЗ.

При изучении профиля цитокинов сыворотки крови были выявлены черты сходства между цитокиновыми профилями лиц группы сравнения (бессимптомный атеросклероз) и пациентов РЗ, что хорошо согласуется с воспалительной теорией атерогенеза.

Представляются убедительными данные об участии цитокинов и аутоантител в формировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки, что позволяет ориентироваться на данные показатели при комплексной оценке степени сердечно-сосудистого риска у пациентов с РЗ.

В Главе 8 - «Структурные взаимосвязи клинико-лабораторной активности ревматических заболеваний, медиаторов воспаления, традиционных факторов риска, адипокинов, параметров сердечно-сосудистого ремоделирования и функции эндотелия у больных ревматическими заболеваниями лиц с множественными традиционными факторами риска/бессимптомным атеросклерозом» взаимосвязь исследуемых параметров была проанализирована автором с помощью методов многомерного анализа: факторного анализа и многомерного шкалирования. Это позволило идентифицировать вазотоксические паттерны и адекватно графически представить полученные данные.

Было показано, что менее «агрессивный», менее атерогенный цитокиновый профиль, присущий пациентам с АС в сравнении с больными ССД и РА, сопровождается менее выраженными проявлениями эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки, что и лежит в основе выявленных автором межгрупповых различий.

Глава 9 - содержит разделы, посвященные оценке динамики эндотелиальной дисфункции и эластических характеристик сосудистой стенки на фоне анти В-клеточной терапии (ритуксимаб). Выявленная автором положительная динамика убедительна и доказывает принципиальную возможность частичной обратимости процессов сердечно-

сосудистого ремоделирования, связанных с системным воспалением у пациентов с РЗ.

Диссертация завершается заключением, написанным в аналитической форме, выводами и практическими рекомендациями. В заключении автор обобщает полученные данные и подводит читателя к восприятию выводов.

Работа хорошо иллюстрирована, содержит демонстративные графики, схемы и таблицы, наглядно иллюстрирующие собственные данные.

Достоверность и обоснованность основных положений диссертации, выводов и рекомендаций обусловлены: методическим уровнем обследования больных; применением при формировании когорт пациентов классификационных критериев, основанных на принципах доказательной медицины; использованием для оценки активности ревматического заболевания международных валидированных критериев. Это позволило Маслянскому А.Л. сформировать репрезентативные когорты пациентов, групп сравнения и контроля и решить поставленные задачи. Полученные данные были подвергнуты обработке с использованием корректных методов статистического анализа.

Выводы диссертации и практические рекомендации убедительно вытекают из выполненных исследований, четко обоснованы в заключении. Они позволяют оценить данное диссертационное исследование как законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение крупной научной задачи имеющей важное значение в области повышения качества ранней диагностики ревматических заболеваний, а также раннего выявления и лечения поражений сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, а 37 публикаций свидетельствуют о широком информировании профессионального сообщества о данном исследовании.

Научная новизна высказанных в работе положений несомненна. Результаты исследования позволили автору выявить высокую распространенность аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 на ранних этапах ревматоидного артрита, в том числе при серонегативном клинико-иммунологическом варианте данного заболевания, и рассчитать диагностические пороги данных биомаркеров. Установлена значительная распространенность минорных антиядерных аутоантител у пациентов с системной склеродермией, в том числе изолированного их обнаружения, что позволило рекомендовать их в качестве дополнительного биомаркера заболевания.

Обнаружено повышение экспрессии мРНК RANTES, VCAM1 и CXCR5 в ткани синовиальной оболочки больных ревматоидным артритом и впервые рассчитаны диагностические пороги данных биомаркеров. Установлено повышение экспрессии В-клеточного хемоаттрактанта SDF1 в синовиальной оболочке больных остеоартритом, что имеет важное теоретическое и практическое значение и подтверждает вклад аутоиммунных механизмов в патогенез данного 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.

Автором доказано, 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-иммунологическими формами заболевания, спектром аутоантител, оцененным с использованием валидированных шкал уровнем активности заболевания и профилем цитокинов.

У всех обследованных групп пациентов с ревматическими заболеваниями выявлено повышение содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови, ассоциированное как с болезнью-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлена взаимосвязь между уровнями асимметричного диметиларгинина и выраженностью ремоделирования сосудистой стенки, что позволяет считать данный маркер функционального состояния эндотелия у больных ревматическими заболеваниями наиболее информативным.

Наконец, впервые была показана возможность регресса нарушений эластических характеристик сосудистой стенки под влиянием анти-В-клеточной иммуно-супрессивной терапии у пациентов с системной склеродермией, что подтверждает роль иммуновоспалительного процесса в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы.

Научная и практическая значимость исследования очевидна:

1) Автором охарактеризованы новые лабораторные биомаркеры РА: HnRNPB1, уровни экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и их рецепторов (мРНК RANTES, VCA \square 1 и CXCR5) в ткани синовиальной оболочки и определены их диагностические пороги, что позволяет внедрить данные биомаркеры в клиническую практику.

2) Разработан «индекс терапевтической дозы метотрексата», который позволяет объективизировать оценку активности иммуносупрессивной терапии РА, и разработана компьютерная программа для оптимизации его применения.

3) Выделенные в рамках исследования предикторы субклинического поражения сосудистой стенки (медиаторы воспаления, уровень АДМА, ТФР) у больных РЗ позволяют оптимизировать наблюдение за пациентами и характер терапии.

4) Выявленная возможность обратного развития эндотелиальной дисфункции и изменения эластических характеристик сосудистой стенки у пациентов с РА и ССД на фоне таргетной иммуносупрессивной терапии атеросклероза служит еще одним аргументом в пользу воспалительной теории атеросклероза. Полученные данные позволяют рекомендовать интенсификацию иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний с использованием генноинженерных биологических препаратов в качестве одного из методов вазопротекции.

Результаты диссертационного исследования уже внедрены 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, а также в практику научной и учебной работы кафедр терапии № 1 им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, и заслуживают более широкого внедрения, как в широкую клиническую практику (кардиологическую и ревматологическую), так и в учебный процесс в медицинских ВУЗах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Маслянского Алексея Леонидовича на тему: "Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии" является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена крупная научная проблема, имеющая важное значение для современной кардиологии и ревматологии - разработаны подходы к раннему выявлению и лечению сердечно-сосудистых поражений у больных ревматическими заболеваниями. Совокупность полученных результатов вносит значительный вклад в развитие практической медицины. По своей актуальности, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению работа соответствует требованиям пункта 9 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.

Заведующий кафедрой «Терапия» Медицинского института
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»,
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

доктор медицинских наук,
профессор



Валентин Эливич Олейников

Подпись доктора медицинских наук Олейникова Валентина Эливича
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»,

к.т.н, доцент



Ольга Станиславовна Дорофеева

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пензенский государственный университет»,
МИНОБРНАУКИ РОССИИ
440026 г. Пенза, ул. Красная, 40. Телефон (8412) 56-35-11
E-mail: rector@pnzgu.ru

«17» 06.2019