



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Б.Н. Котив

«19» 08 2019 г.
На № 822

«___» 19.08.2019 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Маслянского Алексея Леонидовича на тему: «Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.01.22 – ревматология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Несмотря на успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоваскулярная патология на популяционном уровне остается ведущей причиной смерти в Российской Федерации. После устранения или коррекции общепринятых факторов сердечно-сосудистого риска остается проблема так называемого резидуального риска неблагоприятных событий. Поэтому основное внимание ученых в настоящее время привлечено к выявлению наиболее значимых дополнительных факторов риска, влияющих на прогноз. Одним из таких факторов в настоящее время является воспаление. Установлено, что воспалительные ревматические заболевания являются независимым фактором сердечно-сосудистого риска, и приводят к дополнительному повышению сердечно-сосудистой смертности. С другой стороны, ревматические заболевания являются одними из наиболее частых, важных и социально значимых форм

патологии человека, и их распространенность неуклонно растет на протяжении последних десятилетий. Несмотря на достигнутый прогресс в этой области, проблема ранней диагностики ревматических заболеваний далека от своего разрешения.

В последнее время пристальное внимание привлекает возможная роль воспаления, как важнейшего патогенетического механизма, опосредующего процессы ремоделирования сосудистой стенки при атеросклерозе, а также потенциального связующего звена, объясняющего особенно неблагоприятное течение атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями. В тоже время, учитывая гетерогенность ревматических заболеваний с позиции главных иммунопатогенетических механизмов (ведущая роль аутовоспаления либо аутоиммунитета, клеточных или гуморальных звеньев иммунной системы), остается неясным, существует ли универсальный цитокиновый профиль, ассоциированный с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, и какие из медиаторов воспаления у человека имеют наибольшее значение в патогенезе поражения сосудистой стенки при различных формах ревматических заболеваний. Именно это определило необходимость изучения патогенетических особенностей иммуновоспалительного процесса различных ревматических заболеваний во взаимосвязи с функциональным состоянием эндотелия, сердечно-сосудистым ремоделированием, влиянием генно-инженерных биологических препаратов. Таким образом, выполненное Маслянским А.Л. диссертационное исследование решает актуальную задачу на стыке двух дисциплин: кардиологии и ревматологии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Маслянского А.Л. впервые была выявлена высокая распространенность аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 у больных с ранним ревматоидным артритом (РА), в том числе при серонегативном клинико-иммунологическом варианте данного заболевания, и определены диагностические пороги данных биомаркеров.

Установлена значительная распространенность «минорных»

антиядерных аутоантител у пациентов с системной склеродермией (ССД). Охарактеризована как изолированная, так и сочетанная частота выявления данных аутоантител, их диагностическая специфичность и чувствительность, что позволило рекомендовать их в качестве дополнительного биомаркера заболевания.

Охарактеризованы цитокиновые профили сывороток больных ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), анкилозирующим спондилитом (АС) и установлены элементы сходства данных профилей больных с системными ревматическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом.

Обнаружено повышение экспрессии мРНК хемокинов: RANTES, VCA-1 и хемокинового рецептора CXCR5 в ткани синовиальной оболочки больных ревматоидным артритом и рассчитаны диагностические пороги данных биомаркеров. Показано повышение экспрессии В-клеточного хемоаттрактанта SDF-1 в синовиальной оболочке больных остеоартритом (ОА), что имеет важное теоретическое и практическое значение и подтверждает вклад аутоиммунных механизмов в патогенез данного заболевания.

Доказано, что среди больных ревматическими заболеваниями наиболее выраженные субклинические поражения сосудистой стенки эндотелиальная дисфункция характерны для пациентов с РА и ССД. Установлена взаимосвязь тяжести поражения сосудистого русла с клинико-иммунологической формой заболевания, спектром аутоантител, уровнем активности заболевания и профилем цитокинов. У всех обследованных групп пациентов с ревматическими заболеваниями выявлено повышение содержания асимметричного диметиларгинина (АДМА) в сыворотке крови, ассоциированное как с болезнь-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлена ассоциация между уровнями АДМА и выраженностью ремоделирования сосудистой стенки, что позволяет считать данный маркер функционального состояния эндотелия у больных РЗ наиболее информативным.

Впервые показана возможность регресса нарушений эластических характеристик сосудистой стенки под влиянием анти-В-клеточной

иммуносупрессивной терапии у пациентов с ССД — что подтверждает роль иммуновоспалительного процесса в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная ценность исследования, выполненного Маслянским А.Л., определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме, включающим формирование когорт пациентов ревматическими заболеваниями, различающихся по ведущему иммунопатогенетическому механизму поражения: как аутовоспалительному (анкилозирующий спондилит), так и аутоиммунному (системная склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и группы сравнения, включающей пациентов с множественными традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (бессимптомным атеросклерозом). Это позволило провести сравнительную характеристику состояния эндотелия, ремоделирования сосудистой стенки, а также проанализировать вклад отдельных медиаторов воспаления в атерогенез. Выполненный анализ позволил охарактеризовать вклад как традиционных, так и новых (болезнь-специфических,) факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Автором изучена локальная экспрессия мРНК провоспалительных цитокинов и хемокинов в органе-мишени (синовиальная оболочка) больных РА, и лиц, страдающих ОА, охарактеризован «хемокиновый спектр» данных нозологических форм, выявлены косвенные признаки участия аутоиммунных механизмов в патогенезе ОА – что имеет несомненное значение для понимания патогенеза данного заболевания.

Важно отметить практическую направленность выполненных автором исследований. В своей работе Маслянский А.Л. не только анализирует серологический профиль пациентов с РА и ССД, в том числе на различных стадиях заболевания, но и предлагает новые подходы к серологической диагностике заболевания. В частности, определение аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 у пациентов в дебюте ревматоидного артрита существенно увеличивает диагностическую

информативность серологического обследования. Автором рекомендовано использование этого иммунологического маркера в рутинной практике. В ходе исследования автором был разработан «индекс оценки терапевтической дозы метотрексата» для объективизации достаточности стандартной базисной терапии ревматоидного артрита, также разработана компьютерная программа для его расчета. Предложенные по результатам научной работы новые методы и инструменты диагностики просты и могут применяться как в рамках научных исследований, так и в практическом здравоохранении.

Структура и содержание работы

Работа состоит из введения, обзора литературы, девяти глав, посвященных характеристике пациентов, методов исследования и содержащих результаты собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 30 рисунками и 43 таблицами. Библиографический указатель включает 537 источников, из них 490 - публикации зарубежных и 47 - отечественных авторов.

Введение посвящено актуальности темы, описанию поставленных целей и задач, положениям, выносимым на защиту, описанию практической и научной значимости работы.

Первая глава включает обзор литературы, анализ опубликованных данных по теме диссертации. Автор подробно описывает современное понимание гетерогенности патогенеза ревматических заболеваний, связь воспалительных факторов с патогенезом атеросклероза. В обзоре также представлены наиболее современные представления о влиянии иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний на прогрессирование атеросклероза. Во второй главе традиционно представлен дизайн исследования, характеристика отобранных больных, методы исследования и статистический аппарат для получения заключений и выводов. Третья глава посвящена исследованию новых серологических маркеров ревматоидного артрита и системной склеродермии. Установлено, что частота выявления аутоантитела к РА33 максимальна на ранних стадиях РА и не зависит от наличия ревматоидного фактора. У больных с ССД

наиболее информативными антителами являются антицентромерные, антитопоизомеразные, аутоантитела к РНК полимеразам I и III. Глава 4 посвящена анализу профиля экспрессии цитокинов и хемокинов синовиальной оболочки у больных ревматоидным артритом и остеоартритом. В главе 5 представлены результаты исследований поражения сердечной мышцы, почек и сосудистого русла при различных нозологических формах ревматических заболеваний (РА, ССД, АС и т.д.). Выявлены особенности ремоделирования органов-мишеней при различных нозологических формах ревматических заболеваний. Глава 6 посвящена исследованию эндотелиальной дисфункции и ее взаимоотношениям с активностью ревматических заболеваний. Установлено, что для больных с ССД, СКВ, РА и АС характерны наиболее высокие уровни АДМА, данный биомаркер имеет наибольшее клиническое значение. Седьмая глава посвящена изучению влияния спектра 14 цитокинов и 3 хемокинов на процессы атерогенеза. Автором изучен чрезвычайно большой объем лабораторных показателей, что позволило выявить значимые взаимосвязи между параметрами, характеризующими состояние эндотелия, и цитокин/хемокиновым спектром, что отражает более комплексный механизм повреждения функции эндотелия, чем использование только традиционных факторов риска. Глава 8 посвящена анализу структурных взаимосвязей факторов воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у больных ССД, АС, РА. В главе 9 отражено влияние терапии генно-инженерным биологическим препаратом – ритуксимабом – на состояние эндотелия и эластические свойства артериальной стенки у больных РА и ССД. Автором установлено, что патогенетическая анти-В-клеточная терапия приводит к значительному снижению жесткости сосудистой стенки.

В обсуждении дана трактовка полученных результатов, проведено сравнение данных диссертационной работы с результатами других похожих работ зарубежных авторов. Полученные в ходе исследования результаты не противоречат опубликованным ранее в иностранной литературе материалам, а в значительной мере дополняют их и раскрывают новые направления для научного поиска новых подходов к ранней диагностике и современному лечению, как ревматических заболеваний, так и сердечно-сосудистых

заболеваний, позволяют вплотную приблизиться к решению проблемы управления коморбидными состояниями. Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы, следуют из содержания представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Текст диссертации отличается логичностью и последовательностью изложения, написан хорошим литературным языком, полноценно передает содержание работы.

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе и отвечает действующим требованиям, предъявляемым к оформлению. В нем в полной мере отражены результаты исследования. Замечания: в списке сокращений автореферата не раскрыты некоторые сокращения, используемые в тексте.

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных автором результатов основана на использовании достаточных по объему когорт пациентов. Были сформированы когорты больных ревматоидным артритом, системной склеродермией, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом, болезнью Шегрена и др., а также когорты лиц, имевших множественные традиционные факторы риска сердечно сосудистых заболеваний в качестве группы сравнения. Автором были четко сформулированы критерии включения в исследование и исключения. Для реализации поставленных задач были использованы методы одномоментного (cross-sectional) анализа и проспективного наблюдения. Степень клинической активности ревматических заболеваний, сердечно-сосудистый риск определялись с использованием принятых повсеместно валидированных индексов. Были использованы комплексные методы оценки состояния сердечно сосудистой системы, позволявшие оценить состояние сердца (ЭКГ, ЭХО-КГ), сосудистой стенки (УЗИ, исследование эластических характеристик сосудистой стенки методом аппланационной тонометрии), функционального состояния эндотелия (индекс реактивной гиперемии), биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции, включая асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, эндотелин, растворимые

формы адгезионных молекул. Иммунологическое обследование включало определение широкого спектра аутоантител, цитокинов и хемокинов.

В ходе статистического анализа проводился расчет элементарных статистик, из методов сравнения применялся множественный и корреляционный анализ, с учетом характера распределения вариантов. Для выявления структуры взаимосвязей были использованы методы многомерного статистического анализа (множественная регрессия, GLM анализ, факторный анализ, многомерное шкалирование). Диагностическая информативность биомаркеров была исследована с помощью ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа. Таким образом, методы статистического анализа были адекватны сформулированным задачам исследования. Сделанные автором исследования выводы научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и логично отражают полученные результаты. Все этапы и разделы исследования логически связаны, взаимообусловлены и совместно усиливают доказательную базу выводов. Практические рекомендации четко сформулированы и аргументированы. Автореферат полностью формирует представление о проделанной работе и содержит всю необходимую информацию, основные положения и выводы диссертации.

Апробация работы

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, WebofScience, Medline), 1 программа для ЭВМ (свидетельство Роспатент № 2018614886 от 19 апреля 2018).

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: Конференция молодых ученых ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2012), 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). Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Диссертационная работа Маслянского А.Л. открывает важные перспективы для дальнейших научных исследований по проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями. Дальнейшее изучение данной проблемы требует объединения усилий научных коллективов крупных научных центров Российской Федерации кардиологического, ревматологического, терапевтического профилей. Теоретические основы могут найти широкое применение в практическом здравоохранении для повышения эффективности диагностических на ранних этапах ревматических заболеваний, а также для профилактики, раннего выявления сердечно-сосудистых поражений у пациентов с ревматическими заболеваниями, и в ходе их комплексного лечения. Целесообразно включение результатов работы Маслянского А.Л. в программы преподавания в медицинских ВУЗах, а также в учреждениях системы дополнительного профессионального образования по специальностям кардиология, ревматология, терапия на циклах повышения квалификации врачей и профессиональной переподготовки.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы отделений ревматологии ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», ГБУЗ Ленинградская Областная клиническая больница, ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург), а

также в практику научной и учебной работы кафедр терапии №1 имени Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова МЗ РФ.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний нет. Особенно ценно, что в обсуждении результатов автор самостоятельно указывает на ограничения для выполнения исследования.

В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

1. Изменение жесткости сосудистой стенки обусловлено изменением ее морфологической структуры, а именно изменением соотношения эластин/коллаген. Какие механизмы, на Ваш взгляд, приводят к восстановлению эластических свойств сосудистой стенки на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом?

2. Как Вы считаете, следует ли шкалу традиционных факторов сердечно-сосудистого риска дополнить каким-либо показателем (лабораторным или инструментальным), отражающим степень системного воспаления?

Вопросы носят дискуссионный характер и не сказываются на общей высокой положительной оценке исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Алексея Леонидовича Маслянского на тему: "Хроническое воспаление, состояние эндотелия, сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматическими заболеваниями — возможности патогенетической терапии" является полноценной, законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение значимой научной и практической проблемы кардиологии и ревматологии, а именно - своевременного выявления ранней субклинической стадии поражения сердечно-сосудистой системы и дифференцированный подход к терапии. По актуальности, новизне и значимости полученных результатов, их теоретическому и практическому значению рассматриваемая работа полностью соответствует требованиям пункта 9 (девять) Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.01.05 – кардиология (медицинские науки) и 14.01.22 – ревматология (медицинские науки).

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания № 20 от 25 июля 2019 г.

Начальник кафедры факультетской терапии
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
доктор медицинских наук, профессор



Тыренко Вадим Витальевич

Профессор кафедры факультетской терапии
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
доктор медицинских наук, профессор



Бологов Сергей Генрихович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тыренко Вадима Витальевича и доктора медицинских наук, профессора Бологова Сергея Генриховича заверяю.

Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
Гусев Д.Е.




Полное наименование
организации

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Сокращенное название
организации

Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова

Руководитель организации

Фисун Александр Яковлевич
доктор медицинских наук профессор
член-корреспондент РАН

Адрес организации

улица Академика Лебедева, д. 6, литера Ж, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044

Телефон/факс

(812)292-32-73