

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Раскиной Татьяны Алексеевны
на диссертационную работу Омельченко Виталия Олеговича
«Сердечно-сосудистые риски и полиморфизм генов маркеров воспаления
при ревматоидном артрите»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям
14.01.04 – внутренние болезни и
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

Актуальность темы исследования

С учетом концепции о воспалительной природе атеросклероза несомненный интерес вызывает рассмотрение проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в ревматологии, особенно в ситуациях, ассоциирующихся с хроническим воспалением [Turesson C. et al., 2002; Van Dorum S. et al., 2002].

Атеросклеротическое поражение сосудов и связанные с ним осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, являются частой причиной преждевременной смерти при ревматических заболеваниях, в том числе и при ревматоидном артрите (РА) [Насонов Е.Л., 2004; Maradit-Kremers H. et al., 2005].

В течение первых двух лет 10% больных РА становятся инвалидами, а в течение пяти лет – 50%. Средняя продолжительность жизни больных с указанной патологией уменьшается на 7 лет у мужчин и на 3 года у женщин [Wolfe F. et al., 2004]. Установлено, что через 20 лет от начала заболевания умирают 30 – 40% больных, а в структуре смертности преобладает сердечно-сосудистая патология [Wolfe F., 2003]. По мнению большинства исследователей, основную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных РА играют общие иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РА и атеросклероза, а не традиционные

кардиоваскулярные факторы риска [Насонов Е.Л., 2004; Мазуров В.И., 2006]. Однако единое мнение по этому вопросу на сегодняшний день отсутствует.

Установлено, что увеличение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору, а не с классическими факторами риска [Насонов Е.Л., 2003; del Rincon I.D. et al., 2001; van Schaardenburg D. et al., 1993]. Более того, при атеросклерозе и РА наблюдается определенное сходство патогенетических механизмов, проявляющееся поляризацией клеточного иммунного ответа по Th типу, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточностью «антивоспалительных» цитокинов [Насонов Е.Л., 2004; Pasceri V. et al., 1999; Weyand C.M. et al., 2001]. Было высказано предположение, что ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов фактически является своеобразным внесуставным (системным) проявлением РА [Насонов Е.Л., 2003; Weyand C.M. et al., 2001].

Воспаление, связанное с аутоиммунными механизмами, способствует отложению липидов в сосудистой стенке, гиперкоагуляции и имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [Насонов Е.Л., 2004; Libby P., 2000].

Показано, что хронический воспалительный процесс при РА приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, может вызвать системные проявления РА (васкулит), раннее развитие атеросклероза и формирование артериальной гипертензии [Ребров А.П., Инамова О.В., 2004; Cines D.V. et al., 1998]. В то же время в начале болезни у пациентов с РА наблюдается быстрое развитие лабораторных («атерогенный» профиль липидов сыворотки крови, резистентность к инсулину, гипергомоцистеинемия и др.) и инструментальных (утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, дисфункция эндотелия и др.)

нарушений, являющихся факторами риска или отражающих развитие атеросклеротического поражения сосудов [Насонов Е.Л., 2004].

Совокупность литературных данных позволяет предполагать, что атеросклероз является не столько патологией, сопутствующей РА, сколько сопряженным процессом поражения сердечно-сосудистой системы. Однако отсутствие однозначного представления о состоянии сердечно-сосудистой системы при различных клинических вариантах РА препятствует разработке адекватных методов профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что и определило необходимость выполнения данного исследования

Диссертация В.О. Омельченко выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Научная новизна полученных результатов и выводов

Представленная диссертационная работа является научным трудом, новизна которого определяется, в первую очередь, анализом распределения некоторых полиморфизмов в промоторных участках генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия, эндотелиальной NO-синтазы, матриксных металлопротеиназ и, во вторую очередь, оценкой их ассоциации с традиционными и «нетрадиционными» факторами сердечно-сосудистого риска и характером атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при ревматоидном артрите.

Кроме того, автором дополнены представления о частоте встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска при РА. Так, выявлена высокая частота встречаемости артериальной гипертензии, избыточной массы тела и дислипидемии. Показано, что для когорты больных ревматоидным артритом г. Новосибирска характерна низкая приверженность

терапии статинами при наличии показаний к их приему. Обозначено наличие гиперкоагуляционного синдрома, ассоциированного с воспалительной активностью при РА, в качестве «нетрадиционного» фактора риска.

В качестве суррогатного маркера атеросклероза автором использован метод определения толщины КИМ с помощью триплексного сканирования. К настоящему времени имеется большое количество работ, посвященных вопросам кардиоваскулярной патологии у больных РА, выполненных с применением данного метода. Однако в настоящем исследовании в связи с известным увеличением толщины КИМ с возрастом для выделения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском проанализировано не только стандартное рекомендованное пограничное значение 0,9 мм, но и соответствующие поло-возрастные нормы, разработанные на типичной популяции г. Новосибирска.

Достоинством работы является оценка суммарного кардиоваскулярного риска по двум основным шкалам (SCORE и фрамингемская), анализ информативности шкал риска SCORE в зависимости от наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек.

Достоверность полученных результатов, выводов, рекомендаций

Обоснованность и объективность полученных данных анализа базируется на репрезентативности выборки (257 больных), комплексной методологической организации исследования и осуществлении всех необходимых статистических вычислений его этапов.

Диссертационная работа Омельченко В.О. является завершенным клиническим исследованием, выполненным на хорошем научном и методическом уровне. Содержание данной научной работы в полной мере соответствует поставленным цели и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту.

Работа изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, глава с изложением клинической

характеристики пациентов, используемых методов исследования, результаты исследования и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 156 источников. Диссертационная работа подробно и детально иллюстрирована 42 таблицами и 5 рисунками.

Для решения поставленных автором задач автором было обследовано 257 человек, из них 212 больных РА и 45 – остеоартритом (ОА).

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и тщательно проанализирован автором. Методы исследования, применяемые в диссертации, современны и адекватны поставленным в диссертации целям и задачам.

Статистический анализ полученных данных адекватен задачам и дизайну исследования, проведен корректно с использованием набора современных инструментов математического анализа и программного обеспечения, отвечающего поставленным задачам статистического анализа. Все это делает достоверными полученные результаты, на основании которых были сделаны выводы по проведенной работе и сформулированы практические рекомендации.

Основные положения исследования доложены на международных, Всероссийских и региональных конференциях, конгрессах и съездах.

Материалы диссертации достаточно представлены в публикациях: 15 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях перечня ВАК.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Диссертационная работа имеет практическую значимость. Автором сформулирована и обоснована рекомендация тщательного динамического наблюдения с выполнением ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий больных РА, серопозитивных по ревматоидному фактору и носителям мутантного аллеля TNF – 863, представлены

доказательства целесообразности применения половозрастных ультразвуковых критериев для определения утолщения комплекса интимамедиа.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, практику работы ревматологического и консультативного отделений клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям, вынесенным на защиту в диссертационной работе. Практические рекомендации сформулированы конкретно.

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

Однако имеются следующие вопросы:

1. Цель исследования в формулировке автора вызывает определенные вопросы, так как на сегодняшний день имеется достаточное количество работ, посвященных изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных РА, в том числе тех факторов риска, которые обсуждаются в первом выводе.

Может быть, более актуальной целью настоящей работы является изучение ассоциации некоторых полиморфизмов в промоторных участках генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия, эндотелиальной NO-синтазы и матриксных металлопротеиназ с традиционными и «нетрадици-

онными» факторами сердечно-сосудистого риска и характером атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий при РА?

2. Что послужило основанием для выбора в качестве группы сравнения больных с остеоартритом? В настоящее время имеются убедительные доказательства воспалительной природы этого заболевания, поэтому в работе представлен по сути дела сравнительный анализ изучаемых параметров у больных с двумя ревматологическими заболеваниями с разной степенью выраженности воспалительного компонента патогенеза.
3. Почему в четырех задачах не обсуждается ОА, а в четырех выводах не находят отражения результаты исследований при ОА, в то время как все таблицы представлены сравнительными данными тех или иных показателей при РА и ОА? В чем смысл сравнения данных, полученных на когортах больных с РА и ОА при отсутствии обсуждения в работе последних?
4. В обзоре литературы автор объясняет происхождение термина «нетрадиционные» факторы риска при РА. В таблице 6 представлены результаты распространенности традиционных и «нетрадиционных» факторов риска при ОА. Насколько правомочно выделять вышеуказанные группы факторов риска у больных ОА?
5. В таблице 7 представлена встречаемость сопутствующих заболеваний при РА и ОА. В список заболеваний включена антигипертензивная терапия. Почему, например, не включены сахароснижающие препараты?
6. Результаты работы свидетельствуют о более низких уровнях как проатерогенных, так и антиатерогенных липидов у больных РА, что не согласуется с данными других исследователей (например, в исследовании РЕМАРКА). Автор объясняет выявленные различия особенностями отбора пациентов: «в настоящей работе больные уже получали базисную противовоспалительную терапию и имели сравнительно низкие показатели активности РА». Однако, во-первых, больные с естественным течением РА уже в конце прошлого века представляли собой редкие клинические случаи, во-вторых, в исследование включались больные РА и ОА, которые находи-

лись на стационарном лечении, показанием к которому низкая активность РА и диагноз ОА не являются. Таким образом, требуют уточнения причины госпитализации и анализ результатов изучения показателей липидограммы больных РА.

7. Стр. 74: «Согласно таблице 17, частота встречаемости АСБ достоверно не отличалась у больных РА и ОА (27,8% против 27,3% соответственно), несмотря на различия в возрастном составе пациентов». Стр. 75: «Атеросклеротическое поражение БЦА сильно коррелирует с возрастом и полом, что известно из предшествующих работ и подтверждено в данном исследовании (таблица 18)». Можно ли полагать, что вышеуказанное противоречие обусловлено неоднородностью сравниваемых групп больных?
8. «Анализ показал, что индексы SCORE и фрамингемская шкала недостаточно адекватно оценивают сердечно-сосудистый риск у больных РА, так как даже при низком и умеренном риске происходит выявление атеросклеротической бляшки, характеризующей высокий риск». Является ли общепринятой оценка прогностической эффективности шкал по наличию/отсутствию атеросклеротической бляшки? Насколько корректна цель сравнительной характеристики двух шкал, при том, что автор считает данную задачу затруднительной, «поскольку входные возрастные критерии существенно отличаются»?
9. В списке литературы 156 источников, из них 59 (37,8%) давностью более 10 лет, 46 (29,5%) – давностью от 5 до 10 лет. Как можно объяснить небольшой процент использованных источников давностью до 5 лет?

Поставленные вопросы не снижают положительную оценку диссертационной работы и не уменьшают ее теоретическую и практическую значимость.

Заключение

Диссертация Омельченко Виталия Олеговича на тему «Сердечно-сосудистые риски и полиморфизм генов маркеров воспаления при ревматоидном артрите» является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение в клинике внутренних болезней.

В исследовании Омельченко В.О. определены наиболее значимые факторы, в том числе константные генетические маркеры, ассоциированные с увеличением сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите.

По актуальности темы, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Омельченко В.О. полностью соответствуют требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, медицинские науки.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Кемеровский государственный медицинский университет»

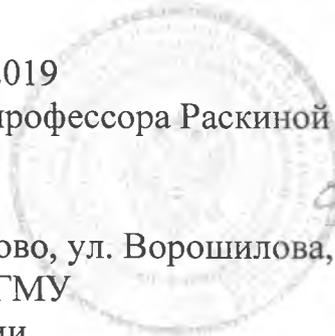
Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,

профессор

Раскина Татьяна Алексеевна

« 30 » октября 2019

Подпись д.м.н., профессора Раскиной Т.А. заверяю:  Подпись заверяю:

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а

ФГБОУ ВО КемГМУ

Минздрава России

Тел. +7 (3842)73-48-56, +7(3842)58-68-41

e-mail: kemsma@kemsma.ru, rassib@mail.ru



Управление
кадров
Начальник управления
кадров Орлова О.В.