

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Одилзоды И.Ё. на тему: "Кардиоваскулярная патология при псoriатическом артrite", представленный к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы. В современной научной ревматологии псoriатический артрит (ПсА) относят к подгруппе периферических (идиопатических) спондилоартритов, в клиническом сценарии которых наблюдается, главным образом, интенсивное воспаление периферических суставов (синовит) неуклонно прогрессирующего характера, энтеzисов (энтеzит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит) в тесной ассоциации с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилиит).

Непосредственные причины развития ПсА до сих пор остаются неизвестными, и этиология заболевания по-прежнему находится на уровне гипотетических предположений. В этом аспекте идентифицированы ряд экзогенных (курение, инфекционные агенты) и эндогенных (цитруллинсодержащие белки и пептиды) факторов, триггерная роль которых в развитии ПсА является объектом активного изучения современных исследователей.

По современным представлениям в основе патогенеза ПсА лежит сложное взаимодействие факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета и дисбаланса цитокиновой сети с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.

При оценке тяжести ПсА и возможности в раннем прогнозировании вариантов течения и исходов заболевания многие исследователи весьма обосновано полагают о необходимости идентификации спектра и распространенности висцеральных проявлений заболевания и факторов неблагоприятного прогноза, а также других коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний. В практической ревматологии большой интерес исследователей к указанным факторам при ПсА обусловлен, с одной стороны, их влиянием на качество жизни пациентов, течение и прогноза самого заболевания, а с другой, - необходимостью в пересмотре и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом. Представленные в литературе последних лет данные показывают, что среди коморбидных патологий у пациентов с ПсА наиболее распространеными, прогностический и социально значимыми являются метаболический синдром и кардиоваскулярная патология (КВП).

Полученные в последние годы фундаментальные успехи в вопросах фармакотерапии ПсА связаны, с одной стороны, с появлением в арсенале врачей-ревматологов высокоэффективных современных базисных противовоспалительных препаратов и, что особенно важно, с разработкой новой группы лекарственных средств, так называемых – генно-инженерных биологических препаратов, а с другой, - с имплементацией основных принципов стратегии “Treat to Target - Т2Т” – “Лечение до достижения цели” в терапии активных форм ПсА.

Однако в реальной клинической практике, несмотря на постоянное совершенствование подходов к фармакотерапии ПсА, основанной на принципах и рекомендациях стратегии Т2Т, сохраняющееся снижение продолжительности жизни пациентов данной категории по-прежнему остаётся актуальной проблемой современной ревматологии. В клиническом сценарии ПсА высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кардиоваскулярной летальности, превышающей на 35-40% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, являются общепризнанными характеристиками ПсА. Данные, представленные в литературе последних лет, показывают, что в структуре преждевременной летальности пациентов с ПсА наибольший удельный вес приходится на коронарогенные ССО, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС) и частым присоединением артериальной гипертонии (АГ) (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная коронарная смерть).

Многие современные исследователи сошлись во мнении, что в основе развития и прогрессирования широкого спектра КВП при ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных между собой факторов: классических кардиоваскулярных факторов риска (ФР), кардиоваскулярной токсичности большинства противовоспалительных препаратов (прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП и глюкокортикоидов - ГК) и хроническое аутоиммунное воспаление. При этом многие исследователи считают, что именно хроническое аутоиммунное воспаление является ведущим патогенетическим механизмом АС и коронарогенных ССО.

В целом, несмотря на высокую распространенность и широкий спектр КВП у больных ПсА, а также лидирующую роль ССО в избыточной и преждевременной летальности пациентов данной категории, истинные причинно-патогенетические механизмы кардиоваскулярных нарушений при ПсА до конца не изучены, остаются во многом противоречивыми и требуют дальнейшего исследования. Всё это серьезным образом осложняет вопросы, связанные с объективной оценкой кардиоваскулярного риска (КВР) в условиях

хронического воспаления, диагностики, идентификации, терапии и профилактики КВП у больных ПсА.

Всё вышесказанное обосновывает правильность выбора автором направления исследования в решении поставленных задач и подтверждает актуальность и сложность комплекса вопросов, связанных с проблемой коморбидности ПсА и КВП.

Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно и методические подходы к их решению многоплановы и современны. В основу диссертации положены результаты комплексного и многопланового клинического и параклинического обследования 64 больных с активным ПсА (основная группа) и 32 с псориазом - Пс (группа сравнения). Полученные автором диссертации данные и вытекающие из них научные результаты, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнения, что подтверждено детальным анализом результатов комплексного обследования достаточно большого количества больных ПсА. В рассматриваемой диссертационной работе заслуживают особое внимания и положительной оценки результаты комплексной и сравнительной клинико-лабораторной и инструментальной оценки спектра и распространенности традиционных и "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО и состояния: свертывающей системы и липидного спектра крови, иммунитета (как клеточного, так и гуморального), кардиоваскулярной системы (КВС) у пациентов с ПсА и Пс.

Использованные в работе многочисленные методы диагностики как клинико-лабораторные, иммунологические, так и инструментальные полностью соответствуют цели и задачам исследования, являются современными и высокоинформативными.

Представленные в диссертационной работе Одилзоды И.Ё. научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы. Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований.

Степень научной новизны результатов, представленных автором

В результате проделанной работы автором получены новые данные, позволяющие детально охарактеризовать состояние свертывающей системы и липидного спектра крови, иммунитета (как клеточного, так и гуморального), а

также сравнительную роль и вклад традиционных и "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО и возможные патогенетические аспекты вовлечения в орбиту патологических изменений КВС при ПсА и, что особенно важно, представить доминирующую роль хронического аутоиммунного воспаления как основного инициатора структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы у пациентов данной категории.

В целом автором **впервые** установлено и уточнено следующее: а) в основе развития кардиоваскулярного континуума у пациентов с ПсА, который объединяет широкий спектр субклинических и клинически манифестирующих симптомов, лежит взаимозависимое и взаимообусловленное влияние как традиционные, так и «ПсА-ассоциированных» ФР развития ССО; б) «ПсА-ассоциированные» ФР развития ССО в значительной степени отрицательно модифицируют традиционных ФР (прежде всего липидный спектр и АГ) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенезе и создают предпосылки для формирования «коморбидного патогенеза»; в) нарушения со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционное состояние имеют тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью заболевания, так и с характером проводимой терапии, прежде всего с длительным и бесконтрольным приемом ГК; г) у больных активным ПсА, на фоне скучности клинических симптомов КВП, с высокой частотой и в широком диапазоне наблюдаются субклинические симптомы, наличие которых свидетельствует о структурно-функциональном ремоделировании КВС: увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), атеросклеротические бляшки (АТБ), эпизоды безболевой ишемии миокарда, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка и гемодинамически незначимая и значимая клапанная патология, функциональная митральная регургитация, уплотнение аорты; д) в основе структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и левых отделов сердца (ЛОС) у больных активным ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, что предполагает мультифакторный характер структурно-функциональной перестройки ЛОС при ПсА; е) у пациентов с ПсА наличие АГ в значительной степени усугубляет тяжесть факторов, участвующих в ремоделирование ЛОС.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования

Научное значение рассматриваемой диссертационной работы заключается в установлении ряда обоснованных факторов, которые, с одной стороны, отражают скучность клинических симптомов КВП у больных

активным ПсА, лидирующую роль "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО и их способность отрицательно модифицировать традиционные ФР (прежде всего АГ и липидный спектр крови) и наиболее вероятные причинно-патогенетические аспекты выявленных изменений со стороны свертывающей системы и липидного спектра крови, а с другой, - демонстрируют спектр и распространенности ЭКГ-х и ЭхоКГ-х симптомов и наиболее отличительные особенности и возможные патогенетические аспекты структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС у больных активным ПсА.

Высокая частота встречаемости, широкий спектр, трудности ранней диагностики и гетерогенность патогенетических механизмов субклинических и клинически манифестных симптомов КВП у больных с высокоактивными формами ПсА, наличие которых диктует необходимость динамического обследования пациентов данной категории с применением современных методов диагностики, являются аргументами, которые определяют уровень практической значимости данной диссертационной работы.

Полученные автором практические результаты показывают, что ранняя диагностика, идентификация субклинических и клинических симптомов, активный поиск возможных этиопатогенетических аспектов КВП у больных ПсА, а также адекватная оценка уровня КВР и разработка современных подходов к лечению и профилактики ССО у пациентов данной категории диктуют необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также постоянного мониторинга состояния КВС.

Предложенные Одилзодой И.Ё. научные положения и практические рекомендации внедрены в практику обследования и лечения больных в ревматологическом отделении ГМЦ №2 г. Душанбе, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Полнота изложения основных результатов диссертации научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ (3 статьи опубликовано в ведущих журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых нашли свои всестороннее выражение основные положения диссертационной работы автора.

Содержание работы

Диссертация написана в традиционном стиле, хорошим литературным русским языком, традиционно состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 279 источника. Она изложена на 138 страницах, иллюстрирована 23 таблицами, 8 рисунками и клиническими наблюдениями.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и необходимые для ее решения задачи исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, определены новые положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов, а также личный вклад автора.

Глава 1 - «Обзор литературы» - достаточен по объему, объективно освещает различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования. Глава написана компактно с глубоким и всесторонним анализом многочисленных современных источников литературы. Изучение современных данных (период 2015-2020 гг.) выявило ряд нерешенных дискутируемых вопросов в проблеме коморбидности ПсА и КВП: распространенность, спектр и вклад традиционных и "болезнь-ассоциированных" ФР развития ССО у пациентов с ПсА, сложности ранней диагностики субклинических и клинически манифестных симптомов КВП, особенности и возможные этиопатогенетические аспекты структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС у пациентов данной коморбидности.

Глава 2 – «Материал и методы исследования» - содержит детальную характеристику клинического материала с разделением больных на группы в зависимости от протокола исследования и описания методов исследования. В исследование вошли 96 пациентов с активным ПсА (n=64 - основная группа) и Пс (n=32 - группа сравнения).

Использованные в диссертационной работе методы исследования, как клинико-лабораторные (методы исследования состояния липидного спектра и свертывающей системы крови, гуморального и клеточного иммунитета, уровни СРБ, ФНО- α , ИЛ-6), так и инструментальные (ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий), а также международные инструменты для количественной оценки функционального состояния пациентов с ПсА, ранней диагностики и активности заболевания, болевого синдрома и КВР (диагностические критерии CASPAR, 2006 г., ВАШ, индекс: DAS28, шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г.) являются современными и вполне адекватными и информативными для обоснования полученных результатов.

Главы 3, 4 и 5 диссертационной работы посвящены собственным исследованиям.

В 3 главе диссертации автор подробно излагает результаты анализа и оценки распространенности традиционных и "ПсА-ассоциированных" ФР развития ССО, клинико-ЭКГ-х изменений, дуплексного сканирования сонных артерий, состояния иммунитета, свертывающей системы и липидного спектра крови и их ассоциативной взаимосвязи с особенностями иммунопатологических нарушений, характерных для активного ПсА.

Полученные автором результаты показывают, что у пациентов с ПсА, на фоне скучности клинических симптомов КВП с высокой частотой и в широком диапазоне встречаются ЭКГ изменения и субклинические симптомы АС (увеличение толщины КИМ и АТБ), а также нарушения со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционные состояния. При этом установлено наличие тесной ассоциативной взаимосвязи выявленных изменений с активностью заболевания и отчасти характером проводимой терапии. С другой стороны, показано, что "ПсА-ассоциированные" ФР в значительной степени отрицательно модифицируют традиционных ФР развития ССО (прежде всего АГ и липидного спектра крови) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенез.

4 глава диссертационной работы посвящена вопросам анализа и оценки состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики и морфофункциональным параметрам ЛОС у больных активным ПсА в зависимости от наличия АГ.

Полученные автором результаты свидетельствуют о высокой распространенности и широком спектре ЭхоКГ изменений у пациентов с высокоактивными формами ПсА.

При этом автором весьма убедительно показано, что кумулятивный эффект и взаимовлияние традиционных (прежде всего АГ) и "ПсА-ассоциированных" ФР ССО, системного аутоиммунного воспаления и кардиоваскулярной токсичности антиревматической терапии определяет мультифакторный генез структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС при ПсА.

В заключении диссертант суммирует, всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, сопоставляет их с имеющимися в литературе последних лет данными и обосновывает их научно-практическую значимость.

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Одилзоды И.Ё. на тему «**Кардиоваскулярная патология при псоритатическом артрите**», выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» под руководством доктора медицинских наук Ё.У.Сайдова, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная научная задача – комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния КВС у больных активным ПсА, что вносит существенный вклад в развитие данного направления исследований.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна и объем выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Одилзоды И.Ё. полностью соответствует требованиям раздела 10, пункта 163 "Типового положения о диссертационных советах", утвержденного Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года №505, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук,
Директор ГУ «Республиканский
клинический центр кардиологии»
МЗ и СЗН Республики Таджикистан



Раджабзода М.Э.

Контактная информация: ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» МЗ и СЗН Республики Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59 «А»,
Тел: 992 236-40-10;
E-mail: cardio2008@mail.ru

Подпись	Раджабзода М.Э.
Заверяю	<i>[Signature]</i>
Начальник ОК.	<i>[Signature]</i>