

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук Рофиевой Халимы Шарифовны на диссертационную работу аспиранта кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» Хасанзода С.М **«Особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы. Итоговые результаты многолетнего изучения комплекса вопросов, связанных с проблемой ревматоидного артрита (РА), а также богатый практический опыт ведения пациентов с РА свидетельствуют о том, что данное заболевание обладает следующими отличительными чертами и особенностями: а) РА относится к диффузным иммуновоспалительным (аутоиммунным) заболеваниям; б) распространенность заболевания в популяции составляет 1% (0,6 – 2% в разных странах мира); в) хронический, постоянно прогрессирующий эрозивно-деструктивный суставной синдром является ведущим синдромом в гетерогенном клиническом сценарии заболевания; г) наряду с типичным суставным синдромом, при РА в широком спектре и с высокой частотой встречаемости, наблюдаются так называемые висцеральные проявления заболевания; д) РА способствует ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов.

По современным представлениям у пациентов с РА при прогрессировании иммунных нарушений, обусловленных сложным сочетанием дефектов Т-клеточной иммунорегуляции, В-клеточной толерантности и дисбалансом в цитокиновой сети с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО-а и ИЛ-6), постепенно формируется типичная клиническая картина РА с вовлечением в орбиту патологических нарушений многих органов и систем. Это и определяет многообразие клинических, патологических и иммунологических проявлений заболевания, что делает РА похожим на своеобразный иммунопатологическим синдром, нежели на одну «гомогенную болезнь».

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза РА, его ранней диагностики, идентификации предикторов неблагоприятного прогноза, в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (инъекционные формы метотрексата и лефлуномид), и, что особенно важно, разработка генно-инженерных биологических препаратов, способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания.

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии РА, является разработка и широкая имплементация в практической ревматологии международных рекомендаций в рамках стратегии «Тreat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели».

Однако в реальной клинической практике, несмотря на постоянное совершенствование подходов к фармакотерапии РА, основанной на принципах и рекомендациях стратегии T2T, сохраняющееся снижение продолжительности жизни пациентов данной категории, по-прежнему остаётся актуальной проблемой современной ревматологии.

В этом аспекте, данные, представленные в литературе последних лет, однозначно свидетельствуют о том, что в структуре преждевременной летальности пациентов с РА наибольший удельный вес приходится на коронарогенные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС) и частым присоединением артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда - ИМ, инсульта, внезапной коронарной смерти.

В недавних исследованиях установлено, что развитие широкого спектра кардиоваскулярного континуума, прежде всего коронарогенного генеза у пациентов с РА, патогенетически связано как с традиционными факторами риска (ФР) развития ССО, так и с особенностями иммунновоспалительных механизмов, лежащих не только в основе патогенеза РА, но и АС, и отчасти, с постоянно присутствующей кардиоваскулярной токсичностью большинства антиревматических препаратов.

Распространенность клинически манифестных симптомов хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) у больных РА составляет 20-25%. В то же время, при РА наблюдается высокая частота встречаемости субклинических симптомов, связанных с АС коронарных и сонных артерий (увеличение толщины комплекса интима-медиа - КИМ, наличие атеросклеротических бляшек - АТБ, кальциноз) - 45-85%.

Установлено, что такие маркеры поражения кардиоваскулярной системы (КВС), как дисфункция эндотелия, снижение эластичности сосудов, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с ИБС, в 35-50% случаев регистрируются в самых ранних стадиях РА.

Большинство современных исследователей отмечают, что, как хронические, так и острые формы ИБС, а также коронарогенная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов с РА протекают латентно и/или атипично (возможно на фоне гиподинамии), часто маскируются выраженными проявлениями суставного синдрома и висцеральными проявлениями заболевания,

а также постоянным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обычно манифестируют запоздало с симптомами застойной ХСН и нарушения ритма и проводимости сердца.

Однако, несмотря на вышеизложенное, с одной стороны, сложность и гетерогенность как патогенетических механизмов, так и клинико-патологических проявлений РА, а с другой стороны, - малоизученность и дискутабельность большинства вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и ИБС, требуют дальнейшего исследования.

Все это серьезным образом осложняет вопросы, связанные с объективной оценкой кардиоваскулярного риска (КВР) в условиях хронического аутоиммунного воспаления, диагностики, идентификации, терапии и профилактики коронарогенных ССО у больных с высокоактивными формами РА.

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

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 развернутым РА без ИБС (n=31) и в сочетании с ИБС (n=33) (основная группа) и 34 пациентов с ИБС без РА (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 РА без и в сочетании с ИБС. В рассматриваемой диссертационной работе заслуживают особого внимания и положительной оценки результаты комплексной и сравнительной клинико-лабораторной и инструментальной оценки спектра и распространенности клинических симптомов ИБС, традиционных и "РА-ассоциированных" ФР развития ССО и состояния: коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови, иммунитета (как клеточного, так и гуморального) и КВС в целом у пациентов с РА в зависимости от наличия ИБС.

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

Представленные в диссертационной работе Хасанзода С.М. 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

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы не вызывает сомнений. Автору удалось впервые, на достаточно большом клиническом материале, с применением современных методов исследования и в процессе тщательного клиничко-лабораторного и инструментального мониторинга состояния КВС у пациентов с РА в зависимости от наличия ИБС, представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области практической ревматологии и кардиологии, таких как: а) скудность и атипичность большинства субъективных симптомов ИБС; б) негативная модификация традиционных ФР и существенный вклад в стабилизацию ИБС, АГ, формирование гиперкоагуляции и атерогенной направленности нарушения липидного обмена хроническим иммуновоспалительным процессом и отчасти способами терапии РА; в) патологическое ремоделирование сонных и коронарных артерий (КА), проявляющееся увеличением толщины КИМ, индекса жесткости, наличием АТБ и многососудистым характером поражения КА у пациентов с активным РА в сочетании с ИБС, имеющие тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью, так и с тяжестью основного заболевания; г) изучение и выявление среди многочисленных ЭКГ-х симптомов, наиболее высокоинформативных в ранней диагностике ИБС, таких как: высокая распространенность эпизодов безболевого ишемии миокарда (БИМ), суправентрикулярные тахикардии и транзиторные атриовентрикулярные блокады I и II степени, а также суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы; д) заметное увеличение тяжести патогенетических факторов ремоделирования левых отделов сердца (ЛОС), приводящих к сферизации ЛОС, формированию эксцентрической ГЛЖ и различных типов ДДЛЖ, которые в совокупности определяют характер течения кардиоваскулярного континуума у больных данной коморбидности у больных активным РА в случаях присоединения ИБС; е) постоянное и активное участие в негативной модификации традиционных ФР и структурно-функциональном ремоделировании КВС в целом, у больных РА в сочетании с ИБС провоспалительных цитокинов – ФНО-а и ИЛ-6 и других медиаторов воспаления, прежде всего СРБ.

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 скудность клинических симптомов ИБС у больных активным РА, лидирующую роль "РА-ассоциированных" ФР развития коронарогенных ССО и их способность отрицательно модифицировать традиционные ФР (прежде всего АГ и липидного спектра крови) и наиболее вероятные причинно-патогенетические аспекты, выявленных изменений со стороны свертывающей системы и липидного спектра крови, а с другой, - демонстрация спектра и распространенности ЭКГ-х и ЭхоКГ-х симптомов и наиболее отличительных особенностей и возможных патогенетических аспектов структурно-функционального ремоделирования коронарных и сонных артерий и ЛОС у больных активным РА в сочетании с ИБС.

Высокая частота встречаемости, широкий спектр, трудности ранней диагностики и гетерогенность патогенетических механизмов субклинических и клинически манифестных симптомов коронарогенных ССО у больных с высокоактивными формами РА, 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 коронарогенных ССО у больных РА, а также адекватной оценки уровня КВР и разработки современных подходов к лечению и профилактики ССО у пациентов данной категории, диктует необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также постоянного мониторинга состояния КВС.

Предложенные Хасанзода С.М. научные положения и практические рекомендации внедрены в практику обследования и лечения больных в кардиоревматологическом отделении ГМЦ №2 им. академика К.А. Таджиева г. Душанбе, а также в учебную программу кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, среди которых 5 - статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 288 источника. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 16 рисунками и клиническими наблюдениями.

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 и оценка современных литературных данных (период 2018-2023 гг.) выявило ряд нерешенных вопросов в проблеме коморбидности РА и ИБС: распространенность, спектр и взаимосвязанный вклад традиционных и "РА-ассоциированных" ФР развития коронарогенных ССО у пациентов с РА, сложности ранней диагностики субклинических и клинически манифестных симптомов ИБС, особенности и возможные этиопатогенетические аспекты формирования атерогенной направленности дислипидемии и гиперкоагуляционного состояния, структурно-функционального ремоделирования коронарных и сонных артерий, а также 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 пациента с активным РА (n=64 - основная группа) в сочетании (n=31) и без ИБС (n=33) и 34 пациентов с ИБС без РА (группа сравнения).

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

Главы 3, 4 диссертационной работы посвящены собственным исследованиям.

В 3 главе диссертации автор подробно излагает результаты анализа и оценки распространенности клинических симптомов ИБС и ее осложнений, традиционных и "РА-ассоциированных" ФР развития коронарогенных ССО, ЭКГ-х изменений, состояния иммунитета, коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови у

пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения и их ассоциативной взаимосвязи с особенностями иммунопатологических нарушений, характерных для активного РА.

Полученные автором результаты показывают, что у пациентов с РА, на фоне скудности клинических симптомов коронарогенных ССО с высокой частотой и в широком диапазоне встречаются ЭКГ-изменения, нарушения со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционное состояние. При этом автором установлены наличие тесных ассоциативных взаимосвязей выявленных изменений с активностью заболевания и отчасти с характером проводимой терапии. С другой стороны, показано, что "РА-ассоциированные" ФР в значительной степени отрицательно модифицируют традиционные ФР развития ССО (прежде всего АГ и липидного спектра крови) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенез и развитие коронарогенных ССО.

4 глава диссертационной работы посвящена вопросам анализа и оценки состояния сонных и коронарных артерий, центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также морфофункциональным параметрам ЛОС у больных активным РА в зависимости от наличия ИБС.

Полученные автором результаты демонстрируют спектр, отличительные особенности и возможные патогенетические механизмы структурно-функционального ремоделирования как сонных и коронарных артерий, так ЛОС у больных высокоактивными формами РА без и с ИБС, а также у больных ИБС без РА.

При этом автором весьма убедительно показано, что кумулятивный эффект и взаимовлияние традиционных (прежде всего АГ и дислипидемии) и "РА-ассоциированных" ФР ССО, системного аутоиммунного воспаления и кардиоваскулярной токсичности антиревматической терапии определяет мультифакторный генез структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий, а также ЛОС у пациентов РА в зависимости от наличия ИБС.

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.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Хасанзода С.М. «**Особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий и левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца**» выполненная под руководством

доктора медицинских наук Ё.У. Саидова, является завершённым научно-квалификационным трудом. В ней, на основании проведенных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как значимое научное достижение в современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит существенный вклад в развитие практической ревматологии.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна, объём выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Хасанзода С.М. полностью соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, (с внесением изменений и дополнений 26 июня 2023 года №295), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

заведующая кафедрой внутренних болезней НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана», кандидат медицинских наук



Х.Ш. Рофиева

Подпись кандидата медицинских наук
Рофиевой Халимы Шарифовны заверяю

Халима Шарифовна Рофиева

Контактная информация:

Негосударственное

Образовательное учреждение «Медико-социальный
Институт Таджикистана».

Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. К. Цеткиной, д. 2

Тел: (+992) 901005155

Факс: (+992) 918 67 74 48

E-mail: dtit082020@gmail.com

28.03.2024г.