

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Талабовой Мадины Махмадалиевны на тему: «Распространенность субклинических клинических симптомов кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями на фоне активной контролируемой терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни, город Душанбе, 217 стр.

Соответствие темы паспорту научной специальности. Диссертационная работа Талабовой М.М. на тему: «Распространенность субклинических и клинических симптомов кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями на фоне активной контролируемой терапии» посвящена изучением комплекса вопросов, связанных с проблемой коморбидности высокоактивных форм ревматоидного артрита (РА) и кардиоваскулярных нарушений (КВН), связанных с одной стороны с атеросклерозом коронарных артерий, а с другой, с непосредственное поражение кардиоваскулярной системы (КВС) на фоне генерализации ревматоидного иммуновоспалительного процесса. В работе осуществлялись углубленное клиничко-лабораторные инструментальные обследование пациентов РА с и целью поиска, идентификации и оценки распространенности, с одной стороны, системных проявлений РА, а с другой, субклинических клинически манифестных КВН как коронарогенного, так и некоронарогенного генезов. В заключительном этапе исследования автором была изучено и оценено эффективное влияние активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии <<Treat to target T2T>> «Лечение до достижения цели», не только на параметрах активности и тяжести РА, но и на состоянии КВС в целом. В этом аспекте не вызывает сомнений, что диссертационная работа Талабовой М.М. соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Актуальность темы исследования. Последние годы в гетерогенной клинической сценарии РА были идентифицированы ряд, так называемых индикаторов неблагоприятного прогноза. Многие исследователи сошлись во мнение, что среди ныне известных индикаторов неблагоприятного прогноза у пациентов с РА наиболее высокую рейтинговую значимость в оценке активности, тяжести и исходов заболевания имеет присутствие висцеральных проявлений РА. С учетом, с одной стороны, высокую распространенность висцеральных проявлений РА и их высокую рейтинговую значимость в оценке активности и тяжести, а также в прогнозирование ближайших исходов заболевания, а с другой, - необходимость в пересмотре терапевтической стратегии заболевания в плане ее интенсификации, многие исследователи сошлись во мнение, что РА следует рассматривать как «ревматоидной

болезнью», что более реалистично отражает системный характер аутоиммунного ревматоидного процесса на всех эволюционных этапах прогрессирования РА.

Несмотря на достигнутые за последние годы больших успехов в изучение большинства вопросов, связанных с проблемой РА и постоянное совершенствование подходов к фармакотерапии заболевания, основанной на принципах и рекомендаций стратегии Т2Т и вопреки ожидаемому на этом фоне улучшение жизненного прогноза пациентов с РА, сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных данной категории, по-прежнему сохраняет своего актуальности в реальную клиническую практику. Установлено, 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, и частым присоединением артериальной гипертензии (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная коронарная смерть).

В литературы встречаются довольно редкие сообщение о том, что у пациентов с высокоактивными формами РА нередко наблюдается и непосредственное вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса КВС, с развитием многочисленных субклинических и клинически манифестных некоронарогенных ССО, связанных с поражением сосудов (в рамках ревматоидного васкулита), клапанного аппарата сердца, миокарда и перикарда, которых ряд авторов рекомендуют объединить в понятие «ревматоидной болезни сердца».

Однако, с одной стороны, несмотря на определенные достижения в многочисленных сложных вопросах, связанных с проблемой коморбидности высокоактивных и тяжелых форм РА и кардиоваскулярной патологии (КВП) с развитием многочисленных коронарогенных и некоронарогенных ССО, в данной проблеме, с одной сторон, существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, а с другой, - открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на состояние субклинических и клинических манифестных КВН как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов, по-прежнему остаются малоизученными и диктуют необходимость дальнейшего целенаправленного исследования.

Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту. Несомненно, научная новизна работы, результаты которой существенно упрощают понимание, с одной стороны, сложности и многофакторности существующих вопросов в проблеме коморбидности РА и КВП, а с другой, - эффективного влияния активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии Т2Т на состояние как субклинических, так и клинических симптомов коронарогенных и некоронарогенных ССО у пациентов с высокоактивными формами РА с многочисленными висцеральными проявлениями. Среди представленными в диссертации научные результаты особую ценность имеют: а) данные, которые были получены в результате активного поиска, спектрального анализа,

возможные причинно-патогенетические механизмы и распространенности висцеральных проявлений РА, а также коронарогенных и некоронарогенных КВН и их прогностическую значимость в оценке тяжести и исходов РА; б) обоснование роли достижения конечной цели стратегии Т2Т – состояния клинической ремиссии, не только в положительной модификации клинико-лабораторных параметров РА и улучшение отдаленных исходов заболевания, но и в снижение суммарного кардиоваскулярного риска (КВР). В целом автору удалось впервые на достаточно большом клиническом материале с применением современных и высокоинформативных методов исследования представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области как ревматологии, так и кардиологии.

Степень изученности научной темы. В свете «воспалительной» теории атеросклероза и обоснование роли коронарогенных КВН в преждевременной летальности пациентов с РА, вопросы, связанными с проблемой коморбидности РА и КВП более четверти века находятся в центре внимания современных исследователей. За указанный период были установлены следующее: а) КВН у пациентов с высокоактивными формами РА отличаются высокой распространенности, чрезвычайной гетерогенности как причинно-патогенетических механизмах, так и в своих прогностических значимости; б) постоянное присутствие хронического иммуновоспалительного процесса и факторы, связанные с активностью, тяжести и фармакотерапии РА играют ключевую роль в атерогенезе и развитием коронарогенных КВН. Однако, с одной стороны, несмотря на определенные достижения в многочисленных сложных вопросах, связанных с проблемой коморбидности высокоактивных и тяжелых формах РА и КВП с развитием многочисленных коронарогенных и некоронарогенных ССО, в данной проблеме существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, а с другой, - открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на состояние субклинических и клинических манифестных КВН как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов, по-прежнему остаются малоизученными и диктуют необходимость дальнейшего целенаправленного исследования. В этом аспекте серьезным образом затрудняются решение многочисленных вопросов, связанных с объективной оценкой суммарного КВР, диагностики, терапии и профилактики как коронарогенных, так и некоронарогенных ССО у больных с высокоактивными формами РА.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 217 страницах компьютерного текста (Time New Roman-14; абзац-1,5) и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, главу материалов и методов исследования и 3 главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому применению полученных результатов, список литературы и публикации по темы диссертации.

Во **введении** автором со ссылкой на современных литературных данных обосновано актуальность избранной темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и необходимые для ее решения задачи

исследования, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов и личный вклад автора.

Первая глава диссертации - глава «Обзор литературы» - достаточен по объему и изложена на 26? страницах. Обзор литературы написан достаточно полно, написан хорошим литературным языком, основан на последних литературных данных, источником которых были 155 русскоязычных и 135 англоязычных публикации. В целом данная глава хорошо структурирован и отражает в себя развернутый анализ современного состояния комплекса вопросов связанных, с одной стороны, с вопросами, связанными с системными проявлениями РА, а также с проблемой коморбидности РА и КВП как коронарогенного, так и некоронарогенного характера, а с другой, - оценкой эффективного влияния активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии Т2Т как на состояние параметров активности и тяжести РА, так и на состояние КВС в целом.

Вторая глава диссертации посвящена методологии и дизайну исследований и содержит детальную характеристику клинического материала с разделением больных на группы в зависимости от протокола исследования и описания методов исследования. В исследование вошли 102 больных с активным развернутым РА без (n=43) и с системными проявлениями (n=59), Избранные и затем использованные в ходе выполнения 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 (Холтеровское мониторирование - ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий), а также международные инструменты для количественной оценки функционального состояния пациентов с РА и активности заболевания, болевого синдрома и КВП (визуальная аналоговая шкала - ВАШ, индексы: DAS28, SDAI и ПБА шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г., опросники Stanford Health Assessment Questionnaire – HAQ и, тест Тейлора в модификации В.Г. Норакидзе и индекс тяжести РА) являются современными и вполне адекватными и информативными для обоснования полученных результатов. Завершает данной главы диссертации подробные данные о проведенных методах статистической обработки результатов.

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

В **3 главе** диссертации автором подобно освещены результаты, которые были получены: а) в процессе активного поиска, спектрального анализа, оценки распространенности и предполагаемые причинно-патогенетические механизмы системных проявлений РА и их рейтинговую значимости в оценке тяжести заболевания; б) при углубленной клинико-лабораторной и инструментальной исследования состояния КВС у пациентов активным развернутым РА с системными проявлениями с целью идентификации

суббклинических и клинических симптомов некоронарогенного характера, свидетельствующих о наличии кардиальных (в рамках «ревматоидная болезнь сердца») и сосудистых (в рамках ревматоидного васкулита) симптомов.

В 4 главы диссертации нашли своего отражения результаты поиска, анализа и оценки распространенности факторов риска (ФР) развития ССО (как традиционных, так и «болезнь-РА-обусловленных») идентифицированных у больных активным развернутым РА с системными проявлениями (n=59) субклинических и клинически манифестных КВН коронарогенного генеза, оценка уровня суммарного КВР (в рамках шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г. – которая учитывает вклад «болезнь-РА-обусловленных» в формирование суммарного КВР), состояние коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови, клеточного и гуморального гемостаза, УЗИ сонных артерий, а также ЭКГ-е (в том числе при ХМТ ЭКГ) и ЭхоКГ-е изменение и их возможные причинно-патогенетические аспекты у больных активными формами РА с системными проявлениями. В данной главы подробно представлены непосредственные результаты, которые были получены в процессе комплексной клинико-лабораторной и инструментальной оценки состояния КВС у больных активным развернутым РА с многочисленными системными проявлениями заболевания. Анализ и оценка полученных результатов позволили автору прийти к заключению о многофакторный характер развитие многочисленных коронарогенных КВН у больных РА с системными проявлениями, где ключевую роль играют, так называемые «болезнь-РА-обусловленные» ФР развития ССО.

В 5 главе диссертации подробно и всесторонне освещены результаты, которые были получены при комплексном анализе и оценки эффективности применение современных препаратов симптоматического ряда, базисных препаратов (метотрексат/методжект) и по показаниям в сочетании этанерцептом (из группы биологических препаратов) в интенсивном режиме, основанной на принципах и рекомендации стратегии Т2Т у больных активным развернутым РА с системными проявлениями на фоне присутствие многочисленных коронарогенных и некоронарогенных КВН. Автором установлен, что достижение конечной цели стратегии Т2Т – состояния клинической ремиссии, с одной стороны, демонстрирует максимальное положительное влияние на всех параметрах, отражающих активности и тяжести РА, что в свою очередь минимизирует прием препаратов симптоматического ряда и улучшает как ближайшее, так и отдаленные исходы заболевания, а с другой, - оказывает заметное положительное влияние на состояния КВС в целом.

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

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации.

Итоговые результаты, представленные в диссертационные работы в совокупности, свидетельствуют о высокой научно-практической и социально-экономической значимости работы. Основными аргументами, которые позволяют обосновать данное утверждение являются результаты, полученные автором в ходе выполнения своей диссертационной работы: а) сложности ранней диагностики, высокая распространенность, чрезвычайная гетерогенность (как в причинно-патогенетических механизмах, так и в прогностических аспектах) системных проявлений РА; б) высокая частота встречаемости, широкий спектр, трудности ранней диагностики и гетерогенность патогенетических механизмов субклинических и клинически манифестных симптомов коронарогенных и некоронарогенных КВН у больных с высокоактивными формами РА, наличие которых диктует необходимость динамического обследования пациентов данной категории с применением современных методов диагностики; в) ключевую роль так называемых «болезнь-РА-обусловленных» ФР развитие ССО, связанные как с активностью и тяжести РА, так и его фармакотерапии в патогенезе кардиоваскулярного континуума у больных с высокоактивными формами РА с многочисленными системными проявлениями; г) достижение конечной цели стратегии T2T у пациентов с высокоактивными и тяжелыми формами РА, с одной стороны, максимально сокращает прием препаратов симптоматического ряда, улучшает функциональное состояние пациентов и их качества жизни и работоспособности, а также лимитирует число повторных госпитализации, а с другой. – демонстрирует положительное влияние на функциональные состояния КВС в целом.

Публикация результатов исследования по теме диссертации. Результаты диссертационной работы нашли широкое освещение в многочисленных республиканских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, среди которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ (для публикации основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Автореферат диссертации соответствует требованиям Порядка присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

Принципиальных замечаний по работе не имеются. Отдельные единичные стилистические обороты не отражают основной мысли автора. Имеются единичные компьютерные опечатки. Данные недочёты не умаляют достоинство исследований.

В целом, диссертация Талабовой Мадины Махмадалиевны на тему: «Распространенность субклинических и клинических симптомов кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями на фоне активной контролируемой терапии»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 «Порядок присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 г., № 267, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по указанной специальности.

Официальный оппонент:
заведующая кафедрой внутренних
болезней НОУ «Медико-социальный
институт Таджикистана», к.м.н.

 Х.Ш. Рофиева

« _____ »

2025 г.



Адрес: Рофиевой Х.Ш.: 7340003, Республика Таджикистан,
город Душанбе, район Сино,
улица Алишер Навои 21/6 кв 29
Тел.: (+992)901005155
E-mail: Halima_rofieva@mail.ru

Подпись 
начальник отдела кадров

«Подтверждаю»:

И.Н. Окилзода



Адрес организации: 734061. Республика Таджикистан, г. Душанбе,
улица. К. Сеткина, 2.
Тел.: 992 918677448
E-mail: dtit082020@ gmail.com