

ОТЗЫВ

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

Актуальность проблемы. Псориатический артрит (ПсА) отличается чрезвычайной гетерогенностью как клинических, так и иммунопатологических нарушений, основу патогенеза которого также составляют чрезвычайно сложные и плохо изученные сочетания генетически детерминированных и приобретенных дисбалансов (дефектов) естественных иммунорегуляторных механизмов, ответственных за подавление патологической активации иммунокомпетентных клеток. Показано, что данное обстоятельство лежит в основе многообразия как клинико-патологических, так и иммунологических проявлений ПсА.

В клинической картине ПсА, наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, другими немаловажными составляющими компонентами являются наличие системных (висцеральных) проявлений заболевания и высокая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний. Наличие висцеральных проявлений ПсА и коморбидных (нередко и мультиморбидных) заболеваний, с одной стороны, обладает высоким прогностическим рейтингом в оценке тяжести ПсА, а с другой, - всегда требует пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом (прежде всего лимитирует прием глюкокортикоидов - ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП) и интенсификации терапии в частности.

Последние два десятилетия ознаменовались целым рядом новых достижений в изучении ключевых вопросов патогенеза ПсА, его ранней диагностики и фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (прежде всего лефлуномид и инъекционные лекарственных форм метотрексата - методжект) и, что особенно важно, разработка инновационной группы лекарственных средств - генно-инженерных биологических препаратов, которые способствовали существенному расширению возможностей патогенетической терапии заболевания.

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии ПсА, является активное внедрение

основных принципов стратегии «Treat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» в реальную клиническую практику.

Однако, несмотря на достигнутые большие успехи в вопросах лечения больных ПсА и постоянное совершенствование подходов фармакотерапии заболевания, 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), прежде всего коронарогенного генеза и кардиоваскулярная летальность, превышающая на 35-40% уровень в общей популяции, являются общепризнанными характеристиками.

Последние годы в научно-практической ревматологии накоплено достаточно обоснованных данных, результаты которых свидетельствуют о том, что в структуре преждевременной летальности пациентов с ПсА наибольший удельный вес приходится на ССО, обусловленные ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклероза (АС) и частым присоединением АГ (инфаркт миокарда - ИМ, инсульт, внезапная коронарная смерть). Итоги многолетнего анализа и оценки существующих вопросов в проблеме коморбидности ПсА с кардиоваскулярной патологией (КВП) свидетельствуют о том, что развитие и прогрессирование ССО на фоне постоянного присутствия хронического аутоиммунного воспаления, постепенно приобретают ряд отличительных особенностей, в том числе: а) многососудистый характер поражения коронарных артерий; б) рецидивирующий характер течения острого коронарного синдрома и ИМ; в) высокая частота встречаемости атипичных или бессимптомных форм ишемической болезни сердца (ИБС) с высоким риском развития фатальных осложнений; д) присутствие тесной ассоциативной взаимосвязи ССО с так называемыми "болезнь-ассоциированными" факторами риска (ФР) на фоне скудности традиционных ФР развития ССО.

В целом, несмотря на высокую распространенность и широкий спектр КВП у больных ПсА, а также лидирующую роль ССО в 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 суммарного кардиоваскулярного риска (КВР) в условиях хронического воспаления, диагностики, идентификации, терапии и профилактики КВП у больных ПсА.

С учетом вышеизложенного, выбранная автором тема диссертационного исследования, **целью** которой явились комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы (КВС) у

больных активным ПсА, представляется несомненно актуальной, своевременной и отвечает современным требованиям науки и практики в области ревматологии.

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

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается правильно спланированным дизайном исследования, подбором соответствующей клинической группы (64 больных с достоверным диагнозом ПсА - по критериям CASPAR, 2006 г. - основная группа и 32 больных с псориазом (Пс) - группа сравнения, в соответствии с критериями включения/исключения), являющейся вполне репрезентативной выборкой, а также применением современных результатов клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических исследований состояния методов диагностики.

В диссертационной работе Одилзоды И.Ё. цель и задачи исследования сформулированы обосновано, корректно и комплексный подход к их решению позволили автору получить научно обоснованные результаты. В целом работа выполнена на современном научном уровне, что свидетельствует о достаточно высокой квалификации автора данной работы в области ревматологии.

Представленные в диссертационной работы научные положения, выводы и практические результаты вполне обоснованы, достоверность их не вызывает сомнений и они естественно вытекают из результатов проведенного автором исследования, согласуются с содержанием работы, целью и поставленными задачами. Использованные автором современные методы статистической обработки материала также являются свидетелями обоснованности и достоверности полученных научных результатов.

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 и высокоинформативных методов исследования, направленных на комплексную оценку состояния КВС у больных активным ПсА, представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области как теоретической, так и практической ревматологии: а) взаимозависимое и взаимообусловленное влияние как традиционных, так и «ПсА-ассоциированных» ФР развития ССО лежит в основе развития кардиоваскулярного континуума у пациентов с ПсА, который объединяет широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов; б)

«ПсА-ассциированные» ФР развития ССО в значительной степени отрицательно модифицируют традиционные ФР (прежде всего липидный спектр и АГ) и тем самым потенцируют их вклад в атерогенез и создают предпосылки для формирования «коморбидного патогенеза»; в) нарушение со стороны липидного спектра крови атерогенной направленности и гиперкоагуляционное состояния имеют тесные ассоциативные взаимосвязи как с активностью заболевания, так и с характером проводимой терапии, прежде всего с длительным и бесконтрольным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов (ГК); г) у больных активным ПсА, на фоне скудности 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, атеросклеротические бляшки, эпизоды безболевого 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 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 ремоделировании сонных артерий и ЛОС; ё) наиболее отличительными особенностями ИБС при коморбидности с ПсА являлись безболевого и/или малосимптомное течение и хронологическая взаимосвязь с суставным синдромом.

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

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы Одилзоды И.Ё. заключается в том, что впервые в открытом контролируемом исследовании показаны существующие сложности в ранней диагностике, участие традиционных и "болезнь-обусловленных" ФР развития ССО, идентификации субклинических и клинически манифестных симптомов кардиоваскулярного континуума при ПсА.

Большой научный интерес также представляют результаты анализа и оценки состояния свертывающей системы и липидного спектра крови и особенности структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС у больных активным ПсА. Полученные в этом аспекте научные результаты показывают, что аутоиммунное воспаление лежащие в основе патогенеза ПсА, тесная ассоциация традиционных ФР развития ССО с

кардиоваскулярной токсичностью противовоспалительной терапии приводит к нарушению липидного обмена атерогенной направленности, активации свёртывающей системы крови и к развитию структурно-функциональной перестройки ССС в целом, что предполагает многофакторный характер кардиоваскулярных нарушений при активном ПсА.

Полученные автором результаты показывают, что ранняя диагностика, идентификация субклинических и клинических симптомов, выявление возможных этиопатогенетических аспектов КВП у больных ПсА, а также адекватная оценка уровня КВР и разработка современных подходов к лечению и профилактике ССО у пациентов с ПсА диктует необходимость широкого внедрения в клиническую практику современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики и постоянного мониторинга состояния КВС у больных активным ПсА и другими аутоиммунными заболеваниями ревматического профиля. В целом полученные автором практические результаты позволяют, с одной стороны, оптимизировать терапевтические подходы у больных ПсА в сочетании с КВП, а с другой, определить возможные пути профилактики развития ССО.

Практические результаты работы рекомендуется внедрить в научные исследования учреждений, занимающихся вопросами кардиоваскулярных нарушений при ПсА, в практику лечебно-профилактических учреждений, а также в учебный процесс на этапах последипломного медицинского образования.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы Одилзоды И.Ё. были изложены в 9 публикациях, среди которых 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов данной работы, в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Структура диссертации традиционная: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Текст диссертации изложен на 138 страницах, библиографический указатель содержит 279 источников, из них 182 на русском языке и 87 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 8 рисунками и показывает глубокую эрудицию автора в вопросах как ревматологии, так и кардиологии.

Во **введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы, четко сформулирована цель и поставлены задачи работы, 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 (279 литературных источников) и изложен на **23** страницах, представляет собой развернутый анализ современного состояния проблемы коморбидности ПсА и КВП. В целом обзор литературы объективно освещает различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования, написан компактно с глубоким и всесторонним анализом многочисленных литературных источников.

В главе **«Материалы и методы исследования»** охарактеризована группа из 64 пациентов с активным ПсА (основная группа) и 32 больных с Пс без суставного синдрома (группа сравнения). В диссертации представлены критерии включения больных в исследование и исключения из него, подробно изложены специальные методы исследования (ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, ультрасонография сонных артерий, стратификация кардиоваскулярного риска по шкале SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г., иммунологические показатели и параметры липидного обмена и свертывающей системы крови) в объеме, достаточном для воспроизведения в клинических условиях.

Проведенная тщательная статистическая обработка клинических и лабораторных данных не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов и основных научных положений, выдвинутых диссертантом, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Главы 3 и 4 диссертационной работы целиком посвящены результатам собственных исследований автора.

В **3 главе** нашли своё отражение результаты поиска, анализа и оценки возможных клинических проявлений КВП, суммарного риска развития ССО (в рамках шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г.), УЗИ сонных артерий, состояние коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови, клеточного и гуморального гемостаза, а также ЭКГ-изменения (в том числе при ХМТ ЭКГ) и их возможные причинно-патогенетические аспекты у больных активными формами ПсА по сравнению с больными Пс.

Полученные автором результаты демонстрируют, с одной стороны, высокую частоту встречаемости ЭКГ изменений, субклинические симптомы АС, наличие гиперкоагуляционного синдрома, нарушения со стороны липидного обмена атерогенной направленности, а с другой, - доминирующую роль «ПсА-ассоциированных» ФР в атеогенезе и развитии коронарогенных ССО у пациентов с высокоактивными формами ПсА.

В **4 главе** диссертации автором подробно изложены результаты комплексного анализа и оценки особенностей структурно-функциональной

перестройки ЛОС и состояния центральной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с активным ПсА в зависимости от наличия АГ.

При этом полученные автором результаты показывают, что в основе структурно-функционального ремоделирования ЛОС у больных активным ПсА лежит комплекс тесно взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, прежде всего активность и тяжесть основного заболевания, наличие АГ и практически постоянное присутствие кардиоваскулярной токсичности противовоспалительной терапии (длительный прием НПВП и ГК), что предполагает мультифакторный характер структурно-функционального ремоделирования ЛОС при ПсА.

С другой стороны, автором установлено, что у пациентов с ПсА наличие АГ в значительной степени усугубляет тяжесть факторов, участвующих в ремоделировании ЛОС.

В **заключении**, фактически представляющем собой обсуждение данных диссертационного исследования, суммирован и обобщён полученный в работе научный материал, даны подробный анализ результатов и их оценка с позиций клинициста, проведено сравнение результатов работы с данными литературы. Раздел может рассматриваться как образец обсуждения данных диссертационного исследования в дискуссионном ключе – логичного и в то же время лаконичного.

Изучение диссертационной работы Одилзоды И.Ё. позволяет констатировать внутреннее единство и взаимосвязь полученных результатов по всем изучаемым параметрам, что и позволило автору достичь основной цели работы.

Положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в автореферате, отражают содержание диссертации.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Одилзоды И.Ё. **«Кардиоваскулярная патология при псориатическом артрите»**, выполненная на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» 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 научное достижение в современной ревматологии, а внедрение результатов

исследования вносит существенный вклад в развитие практической ревматологии.

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,
Кандидат медицинских наук,
Врач-кардиолог ЦГБ г.Вахдат



Муминова М.И.

Контактная информация: Центральная городская больница города Вахдат МЗ
СЗН РТ
Адрес: г. Вахдат, ул 20 Сол Истиклолият, 39.



Ушоев - М. Курбонов