

«УТВЕЖДАЮ»

Ректор ГОУ «Институт

посредственного образования

в сфере правоохранения

Республики Таджикистан»

д.м.н профессор Мухаббатзода Д.К.



« 12 » 05 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Талабовой М.М. «Распространенность субклинических и клинических симптомов кардиоваскулярной патологии у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями на фоне активной контролируемой терапии» представленную к защите в диссертационный совет 6DKOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

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 в основном двумя разделами внутренних болезней – ревматологии и кардиологии. В исследование также подробно освещены ряд вопросов, связанных с проблемой фармакотерапии активных форм ревматоидного артрита (РА) с системными проявлениями на фоне широкой распространенности коронарогенных и некоронарогенных кардиоваскулярных нарушений (КВН), а также различные вопросы, связанные с эффективности и кардиобезопасности современных антиревматических препаратов. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Содержание диссертации, а также выполненные исследования отражают раздел клинической внутренней медицины, а научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению также соответствуют разделу внутренних болезней.

Актуальность темы исследования. Несмотря на постоянное совершенствование способов терапии, сохраняющееся снижение продолжительности и качества жизни пациентов с РА по-прежнему остаётся актуальной проблемой и объектом интенсивного исследования в современной ревматологии.

В гетерогенной клинической сценарии РА высокий риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, преимущественно коронарогенного генеза с высоким неблагоприятным рейтингом 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 отличительными особенностями РА.

Результаты многочисленных исследований, представленные в литературы последних лет, однозначно свидетельствуют о том, что в структуре преждевременной и избыточной летальности пациентов с РА лидирующую роль играют коронарогенные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), непосредственно связанными с ранним и ускоренным прогрессированием атеросклероза и частым присоединением артериальной гипертензии (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная коронарная смерть).

Итоговые результаты, которые были получены в процессе многолетнего изучения комплекса вопросов, связанных с проблемой коморбидности РА и коронарогенных ССО свидетельствуют о том, что процессы, приводящие к развитию многочисленных КВН коронарогенного генеза, при РА сложны и многофакторный. В целом по современным представлениям наиболее обоснованными причинно-патогенетическими аспектами, лежащими в основе развитие как субклинических, так и клинически манифестных коронарогенных КВН являются: а) активное участие иммуновоспалительных реакции с гиперактивности провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО-а и ИЛ-6) не только в атерогенезе, но и в патогенезе структурно-функциональное ремоделирование кардиоваскулярной системы (КВС) в целом; б) наличие тесного ассоциативного взаимосвязи между традиционными и «болезнь-РА-обусловленными» факторов риска (ФР) развитие ССО; в) так называемы «РА-ассоциированные» ФР развития ССО серьезным образом негативно модифицируют и тем самым увеличивают вклад традиционных ФР в атерогенезе.

В литературы последних лет не редко встречаются сообщение о том, что высокая распространенность КВН при РА не ограничивается лишь атеросклеротическим поражением коронарных артерий и развитием коронарогенных ССО. Поскольку, установлено, что при высокоактивных

формах РА на фоне генерализации ревматоидного иммуновоспалительного процесса и индукции многочисленных висцеральных проявлений заболевания нередко наблюдается непосредственное вовлечение в орбиту аутоиммунного процесса КВС с развитием многочисленных симптомов, свидетельствующих о поражении сосудов – в рамках ревматоидного васкулита, перикарда, миокарда и клапанного аппарата сердца. Указанные симптомы ряд исследователей рекомендуют объединить в рамках «ревматоидной болезни сердца».

Однако, с одной стороны, несмотря на многолетние изучения комплекса вопросов, связанных с проблемой коморбидности КВН при РА, в данной проблеме существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, а с другой, - открытость вопроса о влиянии стратегии «Тreat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» на состояние субклинических и клинических манифестных КВН (как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов), по-прежнему остаются малоизученными и диктуют необходимость дальнейшего целенаправленного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и предложений, изложенных в диссертации. Правильно и обоснованно выбранное научное направление, четкое соответствие цели исследования и идентифицированные для нее задачи с учетом критической оценки данных, представленных в литературе последних лет, многоплановый характер обследования пациентов с активным развернутым РА с применением современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также полученные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности стратегии T2T в таргетной терапии РА с системными проявлениями являются факторами, которые подтверждают обоснованность и достоверность полученных автором научно-практических результатов.

Научная новизна и достоверность полученных результатов. В диссертации впервые на достаточно большом клиническом материале у пациентов активным развернутым РА в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания и на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области как ревматологии и кардиологии, так и фармакотерапии: а) установлено, что висцеральные проявления РА являются многочисленными, имеют высокую частоту встречаемости, отличаются чрезвычайной гетерогенностью как в причинно-патогенетических механизмах, так и в прогностических аспектах; б) показано, что у больных активным РА с системными проявлениями в

широком диапазоне и с высокой частотой наблюдается как субклинические, так и клинические манифестные КВН как коронарогенного, так и некоронарогенного генеза в рамках «ревматоидной болезни сердца»; г) установлено, что факторы, связанные с тяжестью и терапией РА, наличие которых негативно модифицируют и в большинстве случаев маскируют типичные симптомы коронарогенных ССО, что серьезным образом затрудняет своевременную их диагностику; д) установлено, что постоянное присутствие хронического иммуновоспалительного процесса, «РА-ассоциированных» ФР ССО и наличие висцеральных проявлений РА в рамках «Мальма-критериев» вносят существенный вклад в патогенез структурно-функционального ремоделирования КВС в целом; е) достижение конечной цели стратегии T2T – состояния низкой активности заболевания/ремиссии оказывает яркое и разнонаправленное положительное влияние на состояние как субклинических, так и клинически манифестных ССО коронарогенного и некоронарогенного генезов.

Использованные в работе многочисленные методы диагностики как клинико-лабораторные, так и инструментальные полностью соответствуют цели и задачам исследования, являются современными и высокоинформативными. Представленные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации. Полученные автором научно-практические результаты в совокупности позволяют, с одной стороны, определить прогностическую ценность клинико-лабораторных и инструментальных характеристик РА в оценки тяжести и отдаленных исходов заболевания, а с другой, - они же находят своего отражение в современных подходах в ранней диагностики, спектрально анализа и оценки распространенности многочисленных кардиоваскулярных нарушений как коронарогенного, так и некоронарогенного генезов у пациентов с высокоактивными формами РА. Автором также установлено, что достижение конечной цели современной фармакотерапевтической концепции РА – стратегии T2T – состояния клинической ремиссии, с одной стороны, серьезным образом положительно модифицирует клинико-лабораторные показатели активности и тяжести РА, улучшает отдалённые исходы заболевания, функциональное состояния больных, а также максимально лимитирует риски повторных госпитализации, а с другой, - максимально сокращает потребности к приемам

препаратов симптоматического ряда, и, что не менее важно, оказывает положительное влияние на функциональное состояние КВС в целом. Перечисленные научно-практические результаты, безусловно имеют большую практическую и социально-экономическую в работе практикующих ревматологов республики.

Степень достоверности результатов исследования, точность и обоснованность результатов исследования. Диссертационная работа выполнена в формате проспективного когортного исследования. Цель и задачи диссертации сформулированы аргументировано, корректно и методические подходы к их решению многоплановы и современны. Работа выполнена на достаточном клиническом материале: исследуемую группу составили 102 больных с достоверным (по критериям АКР, 1987 г.) активным развернутым РА - без ($n=43$) и с системными проявлениями ($n=59$), обследовавшийся поэтапно в период с 2022 по 2025 гг. на базе кардиоревматологического отделения Городского медицинского центра №2 (ГМЦ №2) им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»). В диссертации заслуживают особого внимания и положительной оценки результаты, с одной стороны, комплексной и сравнительной клинко-лабораторной и инструментальной оценки спектра и распространенности висцеральных проявлений РА, а также распространенности субклинических клинически манифестных как коронарогенных, так и некоронарогенных (в рамках «ревматоидной болезни сердца») ССО у пациентов с высокоактивными формами РА, а с другой, анализа и оценки эффективного влияния стратегии Т2Т, не только на состояние клинко-лабораторных параметров активности заболевания, но и КВС в целом. Избранные автором многочисленные как клинко-лабораторные, так и инструментальные методы диагностики, являются современными и достаточно высокоинформативными и, что не менее важно соответствуют цели и задачам исследования.

Личный вклад соискателя в исследование. Автор совместно с научным руководителем целенаправленно определил спектр и вес объем предстоящих исследований, которые в итоге лежали в основе определения основной идеи диссертации и её всестороннего и тщательного планирования, возможности и пути решения поставленных задач, а также подходы к выбору современных и многочисленных клинко-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Диссертант являлась постоянным участником в ходе выполнения комплексного лабораторного и инструментального обследования пациентов с РА ($n=102$), которые были включены в настоящее исследование и самостоятельно провела тщательный анализ, оценку и

интерпретацию полученных результатов до начала и в динамике на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии T2T.

Публикации результатов диссертации в рецензируемых научных журналах. Диссертантом выполнены все требования по апробации работы, публикации и внедрению в практику результатов исследования. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 16 печатных работах, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан (для публикаций основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации и степени её завершенности. Диссертационная работа построена по общепринятому принципу и изложена на 217 страницах компьютерного текста. Основные разделы диссертационной работы написаны и оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и необходимые для ее решения задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации основных положений диссертационной работы, достоверности полученных результатов и личный вклад автора. Цель и задачи, поставленные автором адекватны и в совокупности, отражают основное направление изучаемой проблемы.

Первая глава диссертационной работы (глава «Обзор литературы») достаточен по объему, объективно освещает различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования. В целом данная глава диссертации представляет собой современного состояния комплекса вопросов связанных, с одной стороны, с проблемой коморбидности РА с системными проявлениями и кардиоваскулярной патологии как коронарогенного, так и некоронарогенного характера (в рамках «ревматоидной болезни сердца» и ревматоидного васкулита), а с другой, - оценкой эффективного влияния комплексной активной контролируемой противовоспалительной терапии (в рамках стратегий T2T) как на состояние параметров, отражающих активности и тяжести РА, так и на состояние КВС в целом.

Во второй главе диссертационной работы автором представлена подробный дизайн и этапность исследования в зависимости от цели и задачами работы. В данном разделе, с одной стороны, охарактеризована

группа из 102 больных РА, которые в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания и характера проводимой терапии были рандомизированы и распределены на отдельные группы, а с другой, - подробно изложены специальные методы исследования в объеме достаточном для воспроизведения в клинических условиях. В заключительной части раздела представлены подробные данные о проведенных методах статистической обработки результатов.

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

Третья глава диссертационной работы посвящена вопросам, связанных с поиском и идентификации висцеральных проявлений РА, а также субклинических и клинических КВН некоронарогенного генеза. В целом в данной главе нашли своего отражение, с одной стороны, спектр, распространенность, возможные патогенетические аспекты системных проявлений заболевания с оценкой их прогностической значимости в оценке тяжести РА, а с другой, - спектр и частота встречаемости кардиальных и сосудистых симптомов в рамках «ревматоидной болезни сердца» и ревматоидного васкулита.

В **четвертой главе** диссертации нашли своего отражения результаты, которые были получены при активном поиске, анализа и оценки возможных субклинических и клинических проявлений ССО коронарогенного генеза, суммарного кардиоваскулярного риска (в рамках шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г.), состояние коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови, клеточного и гуморального гемостаза, а также ЭКГ-е и ЭхоЭКГ-е изменения и их возможные причинно-патогенетические аспекты у больных активными формами РА в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания.

В **пятой главы** диссертации всесторонне освещены характер и степень сравнительной эффективности применения препаратов симптоматического ряда (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды), современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – метотрексат - МТ/методжект - МТЖ и по показаниям в сочетании с этанерцептом (ЭТЦ) в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T у пациентов с активным РА с системными проявлениями, а также анализ эффективное влияние комплексной контролируемой противовоспалительной терапии на функциональные состояния КВС в целом. Полученные автором непосредственные результаты в совокупности демонстрируют следующее: а) доминирующую роль комбинированное применения МТЖ и ЭТЦ в достижении конечной цели стратегии T2T -

состояния клинической ремиссии; б) достижение конечной цели стратегии T2T – состояния клинической ремиссии у пациентов с активными и тяжелыми формами РА оказывает положительное и разнонаправленное положительное влияние на состояния как субклинических, так и клинически манифестных коронарогенных и некоронарогенных КВН.

Обсуждение полученных результатов исследования является завершающим этапом в диссертации. В данном разделе работы 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.

Заключение. Основываясь на полученных результатах исследования с применением современных высокоинформативных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики автор научно обосновал и представил выводы и рекомендации по практическому применению результатов исследования. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования и отражают все проведенные исследования.

Соответствие оформления диссертации требованиям Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан. Диссертационная работа написана в традиционном стиле из введения, общей характеристики работы, обзора литературных сведений за последние годы, материалов и методов исследования, включающих как общепринятых, так и специальные клинико-лабораторные и инструментальные методы, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, включающего 290 современных источников. Диссертационная работа наглядно иллюстрирована 33 таблицами 24 рисунками. Содержания автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя для получения учёной степени. Научная квалификация Талабовой Мадины Махмадалиевны соответствует представленной научной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни. Автор в период с 2021 по 2024 годы являлась очным аспирантом, на данный момент ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и проводит лечебно-диагностическую и научную деятельность в кардиоревматологическом отделении ГУ ГМИЦ им. академика К.Т. Таджиева. Автор в целом внес существенный вклад в процессе имплементации основных принципов и рекомендации современной

фармакотерапевтической концепции РА – стратегии Т2Т в практическую деятельность врачей кардиоревматологического отделения ГМЦ им. академика К.Т. Таджикиева.

В диссертационной работе имеются единичные стилистические недочёты и компьютерные отпечатки. Данные замечания не носят принципиального характера и не умаляют основное достоинство работы. Автореферат диссертации подготовлен в соответствии с установленным порядком получения учёной степени кандидата медицинских наук, полностью отражает основное содержание исследования, в нём обоснованы и полностью объяснены значимые научные результаты.

В ходе ознакомления с работой у меня возникли следующие вопросы:

1. Каковы отличия в субклинических симптомах между пациентами с активным и неактивными формами ревматоидного артрита?
2. Существуют ли различия в эффективности различных методов лечения (например, базисная терапия, биологические препараты) в снижении риска сердечно-сосудистой патологии?

Заключение

В общем, диссертационная работа Талабовой Мадины Махмадалиевны на тему: «Распространенность субклинических и клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями на фоне активной контролируемой терапии» для получения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни выполнена на необходимом научном уровне и по содержанию соответствует существующим требованиям.

Диссертация соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан и автор достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Отзыв подготовлен в соответствии с пунктами 76-79 и 81 Порядка присуждения учёных степеней, утверждённых постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267.

Отзыв обсужден и утверждён на совместном заседании кафедр кардиологии с курсом клинической фармакологии, терапии и кардиоревматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», протокол № 4 от 12.05 2025 г.

На заседании кафедры присутствовали: 16 человек.

Результаты голосования: за- 16 человек, против- Никто,
воздержавшиеся- Никто

Председатель заседания:

Заведующая кафедрой
кардиологии с курсом
клинической фармакологии,
к.м.н.,

 Нарзуллаева А.Р.

Эксперт, заведующая кафедрой
терапии и кардиоревматологии,
член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор

 Шукурова С.М.

Секретарь заседания,

ассистент кафедры
терапии и кардиоревматологии,
к.м.н.

 Шодиев Б.Р.

Нарзуллаева А.Р. Шукурова С.М. Шодиев Б.Р.
Подписи _____ подтверждаю.

начальник отделов кадров

 Хафизова Ф.А.

Адрес: 734026 Республики Таджикистан, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59.

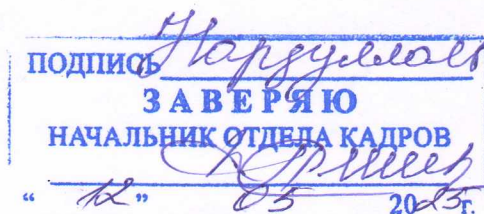
Тел/Факс.: +992(37) 236-18-20.

E-mail:

Официальный сайт:



« 12 » 05 2025 г.


« 12 » 05 2023 г.