

ОТЗЫВ

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

Актуальность проблемы. В современной научной ревматологии псориатический артрит (ПсА) относят к подгруппе периферических (идиопатических) спондилоартритов, в клиническом сценарии которых наблюдается, главным образом, интенсивное воспаление периферических суставов (синовит) неуклонно прогрессирующего характера, энтезисов (энтезит) 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 распространенными, 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 - T2T” – “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 T2T, 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 гипертензии (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 манифестных 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 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 (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 ремоделировании 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 скудность 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 клиничко-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 свое всестороннее отражение 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 дискуссионных 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 клиничко-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 скудности 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.

В целом, положительно оценивая представленные в диссертации результаты проведенного исследования, следует отметить, что работа не лишена дискуссионных моментов и замечаний, заслуживающих уточнения и дополнительной аргументации, что вполне закономерно для научных исследований:

Диссертант, оценивая литературные данные широко осветил вопросы кардиоваскулярной коморбидности при ПсА и других ревматических заболеваний. Как известно, в республике в последние годы проводились ряд исследований посвященных кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артрите, подагре, остеоартрите и других. Однако при ознакомлении с литературным обзором мы не нашли результаты исследований отечественных ученых. На наш взгляд, перечень научных исследований таджикских ученых в данной работе не была бы лишней.

В задаче №2 указано оценка клинико-инструментальных и биохимических показателей у больных псориатическим артритом в ассоциации с особенностями иммунопатологических нарушений характерно для активного ПсА, однако в заключении основных научных результатов диссертации (№2) указывается коморбидность активного ПсА с кардиоваскулярной патологией. Т.е. имеет место некоторое несоответствие задач и выводов. Возможно допущена техническая ошибка.

Другие вопросы к диссертанту;

1. Автор изучил особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у пациентов с ПсА в зависимости от наличия АГ. Хотелось бы уточнить у автора - артериальная гипертензия у больных с псориатическим артритом является коморбидной патологией, фактором риска или связано с висцеральными проявлениями самого псориатического артрита?

2. Известно, что кардиоваскулярная патология у больных с псориатическим артритом ассоциирована с длительностью и тяжестью процесса. Изучались ли выраженность кардиоваскулярных проявлений, включая АГ в зависимости от длительности и тяжести артрита?

В работе встречаются немногочисленные стилистические и грамматические погрешности, о чем указано автору. Однако они никоим образом не влияют на качество выполненной работы.

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.Саидова, является завершённым 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 объём 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,

Заведующая кафедрой терапии и кардиоревматологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»
Член-корреспондент НАНТ,
д.м.н., профессор

Шукурова С.М.

Контактная информация: ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» МЗ и СЗН Республики Таджикистан, 734026, г. Душанбе, пр. И. Сомони, 59.

