

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора, доктора медицинских наук, профессора кафедры
госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский
ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России на диссертацию
Фомичевой Ольги Аркадьевны «Клинико-диагностические особенности
атеросклероза при ревматоидном артрите»
по специальностям 3.1.20 - Кардиология, 3.1.27 - Ревматология,
представленную к публичной защите на соискание ученой степени
доктора медицинских наук.**

Актуальность темы выполненной работы

Ревматоидный артрит является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием суставов с развитием необратимых изменений, потери трудоспособности. Глобальная распространенность РА в период с 1980 по 2019 г. составляла 460 на 100 000 населения. Однако, системное воспаление, характерное для РА, определяет не только поражение суставов, но и развитие интерстициального поражения легких, васкулита и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Развитие ССЗ при РА начинается за несколько лет до манифестации поражения суставов при появлении аутоантител, например, таких как РФ и АЦЦП. Известно, что АЦЦП-положительные пациенты с РА имеют более тяжелое течение заболевания, более высокую активность, а наличие этих антител способствует раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациентов с ревматоидным артритом являются следствием сочетанного развития атеросклероза и артериита с развитием нестабильных, более уязвимых к разрыву и тромбозу атеросклеротических бляшек (АСБ).

Однако повышенный риск развития ССЗ при РА недостаточно учитывается и оценивается в практической работе врачей. Сегодня становится актуальной проблема мультимодальной визуализации у

пациентов с ревматоидным артритом сердечно-сосудистой системы, что поможет и адекватной оценке состояния сердечно-сосудистой системы, и выбору оптимальной тактики ведения пациентов, лечения и профилактики. Несмотря на многочисленные исследования по выявлению предикторов развития ССЗ при РА, окончательно в настоящее время эти предикторы не определены, поэтому необходим поиск новых подходов к раннему выявлению ССЗ у этой категории пациентов. Решению этой актуальной проблемы посвящено исследование, проведенное Фомичевой О.А.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация выполнена на высоком научно-методологическом уровне. Автором проведен анализ достаточного объема фактического материала репрезентативной когорты 300 пациентов (200 пациентов с РА и 100 пациентов с ИБС, без системных заболеваний). В работе проведена комплексная оценка традиционных факторов риска, иммуновоспалительных параметров, РА-ассоциированных факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза различной локализации при ревматоидном артрите. По результатам исследования изучены параметры атеросклеротической нагруженности в сопоставлении с состоянием коронарного русла у больных РА. Получены данные о неоваскуляризации артериальной стенки и структуре атеросклеротической бляшки при РА методом контрастного УЗИ сонных артерий в сопоставлении с факторами риска атеросклероза, иммуновоспалительными параметрами и РА-ассоциированными факторами. Изучены клинические характеристики и диагностические особенности ИБС при РА низкой и умеренной степени активности, определены параметры перфузии миокарда методом ОЭКТ / синхронизированной с КТ в зависимости от поражения коронарного русла. Разработан алгоритм диагностики ИБС при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности с учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска,

РА-ассоциированных факторов, визуализирующих методов обследования. Определен и изучен индекс плотности периваскулярного жира коронарных артерий в зависимости от активности заболевания, состояния коронарных артерий и других факторов риска развития ССО при ревматоидном артрите. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированные автором, соответствуют поставленным в работе задачам.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

Результаты работы основаны на достаточном по объему материале с использованием данных клинического, лабораторного обследования и наблюдения 200 больных с РА и 100 больных с ИБС. В ходе работы помимо стандартных методов обследования применены высокотехнологичные клиничко-лабораторные методики. Автором проведен анализ полученных данных, материал обобщен и статистически обработан с помощью пакета программ, Microsoft Excel с применением методов параметрической и непараметрической статистики. В работе впервые изучены параметры атеросклеротической нагруженности периферических артерий и сопоставлены с поражением коронарных артерий при РА. Впервые исследованы параметры неоваскуляризации артериальной стенки и структура атеросклеротической бляшки различных сосудистых бассейнов, оценены возможности контраст-усиленного дуплексного сканирования при ревматоидном артрите. Впервые определены клиничко-диагностические характеристики ИБС при ревматоидном артрите, с разработкой диагностического алгоритма. Впервые определен и изучен индекс плотности периваскулярного жира коронарных артерий методом контрастной мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий в зависимости от активности заболевания, состояния коронарных артерий и других факторов риска развития ССО при ревматоидном артрите.

Выявлены лабораторно-инструментальные предикторы наличия ИБС при РА низкой и умеренной степени активности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Внедрение результатов выполненной работы позволяют улучшить диагностику ССЗ у больных РА, повысить эффективность лечения. Очевидно, что внедрение в клиническую практику диагностического подхода, обоснованного в работе, будет способствовать улучшению диагностики, повышению эффективности фармакотерапии и своевременному началу профилактических мероприятий у больных с РА низкой и умеренной степени активности для предупреждения развития ССО. Результаты исследования позволили автору обосновать целесообразность проведения комплексного клинико-диагностического подхода для диагностики и контроля за лечением пациентов РА, низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска. Полученные в ходе выполнения работы данные используются в клинической практике в НМИЦк им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в разработке проекта и дизайна исследования, в изучении и анализе литературы по теме диссертации. Автор непосредственно проводил амбулаторное и стационарное обследование и ведение всех включенных в исследование больных. Самостоятельно составлял базу данных с последующим ее статистическим анализом и интерпретацией полученных результатов. Соискатель является соавтором - разработчиком оригинальной методики по определению индекса плотности периваскулярного жира методом мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием коронарных артерий. Соискатель является автором научных статей, текстов диссертации и автореферата.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация оформлена в классическом стиле, согласно существующим требованиям ВАК и ГОСТ, изложена на 243 страницах печатного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 64 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы описания результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Список литературы включает 357 источника, из них 51 отечественных, 306 зарубежных.

В разделе «Введение» автор формулирует актуальность проблемы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, перечисляет положения, выносимые на защиту, обосновывает необходимость выполнения работы.

Раздел «Обзор литературы» представляет оценку взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза при ревматоидном артрите. В обзоре отражена роль иммунологических и воспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА, показано значение факторов сердечно-сосудистого риска, РА-ассоциированных факторов. Определена современная диагностическая значимость и обоснованность методов обследования сердечно-сосудистой системы, использованных в работе. Обзор написан хорошим литературным языком, достаточно легко читается.

В главе «Материалы и методы исследования» отражены разделы, посвященные характеристике пациентов, включенных в исследование, современным методам обследования, подробному описанию методик исследования, использованных в работе как в клинической, так и в фундаментальной ее части. Представлен дизайн исследования. Изложены использованные методы статистической обработки данных.

В главе 3 представлены результаты работы, которые изложены согласно представленному дизайну исследования. Показана взаимосвязь между традиционными факторами ССР, РА-ассоциированными факторами и липидными, иммунновоспалительными показателями, что отражает сложный патогенез развития атеросклероза при РА. В ходе исследования показана предикторная роль ХС ЛВП в определении наличия/отсутствия ИБС у больных РА низкой и умеренной степени активности. Вместе с тем при проведении одно и многофакторного анализа иммунновоспалительных и липидных показателей, факторов ССР и факторов, связанных с самой болезнью при РА, методом бинарной логистической регрессии достоверного прогностического значения какого-либо фактора или их комплекса на развитие ИБС не выявлено, за исключением показателя ХС ЛВП.

При РА низкой и умеренной степени активности наличие ИБС со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий ассоциируется с увеличением параметров атеросклеротической нагруженности (АСН) в каротидном и / или феморальном сосудистых бассейнах, вне связи с факторами ССР, липидными и воспалительными показателями. Двусторонняя локализация атеросклеротической бляшки (АСБ) сонных артерий ассоциируется с наличием ИБС при РА. В работе показано, что определение параметров АСН повышает клиническую значимость сонографических исследований в качестве этапа неинвазивной диагностики ИБС при РА. Контраст-усиленное УЗИ сонных артерий с определением неоваскуляризации (НВ) АСБ помогает дополнительно обнаружить «уязвимые» каротидные АСБ на 9,1 % (с 13,6 % до 22,7 % случаев). Степень НВ2 превалирует у больных РА, определяется на 50 % чаще, сочетается с выраженными липидными нарушениями, более длительным течением РА, серопозитивностью. В работе получены прямые достоверные взаимосвязи между липидными параметрами, длительностью РА и серопозитивностью и НВ 2 степени. При РА наличие АСБ в каротидном и феморальном бассейнах ассоциируется со значимым поражением

коронарных артерий в 75 % случаев. В результате проспективного этапа работы, с периодом наблюдения в 37,5 месяца, показано, что прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется и при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Прогрессирование атеросклероза при РА в сонных и коронарных артериях определялось, по данным исследования, следующими факторами ССР: мужским полом, повышением ИМТ > 25 , курением и отягощенной наследственностью по ССЗ, РА-ассоциированными факторами - серопозитивностью по АЦЦП, липидными нарушениями (наличием ХС ЛНП $> 3,0$), увеличением показателя СОЭ (более 11,0 мм/час) и иммунологическими нарушениями, повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α более 8 пг/мл, ИЛ-6 более 3,5 пг/мл, ИЛ-1 β 3,97 пг/мл).

В работе Фомичевой О.А. показано, что для диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности целесообразно проведение оценки предтестовой вероятности (ПТВ), т.к. при низком и умеренном значении которой ИБС встречается в 37% и 60 % случаев соответственно. Автором отмечено, что РА с ИБС вследствие атеросклеротической болезни чаще встречается у лиц мужского пола, среднего возраста, с длительностью основного заболевания более 10 лет, отягощенной наследственностью по ССЗ. Отличий по основным традиционным факторам риска у больных РА в зависимости от наличия / отсутствия ИБС не выявлено. При РА в сочетании ИБС уровень ИЛ-6 был выше, а уровень ХС ЛВП ниже по сравнению с больными РА без ИБС, что в сочетании с вышеизложенным можно рассматривать как дополнительный фактор наличия коронарной болезни, связанной с атеросклерозом. Точность ЭКГ нагрузочных тестов, выполняемых без визуализации, составила 50 %. В связи с этим применение нагрузочных ЭКГ тестов с применением визуализирующих методов является необходимым этапом диагностики ишемии миокарда при РА. В качестве визуализирующего состояние миокарда метода в работе применялось радиоизотопное исследование ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ в покое и при нагрузке.

Методика показала себя хорошо выполнимым и наиболее физиологичным методом для данной категории пациентов. Индексные показатели перфузии миокарда у больных РА в сочетании с ИБС, по данным ОЭКТ 99mTc-МИБИ, сопоставимы с таковыми параметрами при ИБС, без системных заболеваний. Вместе с тем при проведении прогностической оценки развития ИБС у больных РА низкой и умеренной степенью активности заболевания, длительностью болезни более 10 лет, методом бинарной логистической регрессии отмечено независимое прогностическое значение параметров перфузии SSS и SRS в вероятности наличия ИБС при РА. С учетом данных проведенных обследований Фомичевой О.А. был разработан алгоритм диагностики ИБС при РА низкой и умеренной степени активности, применение которого выявило 27 % новых случаев ИБС у больных РА из обследованной когорты пациентов. В работе впервые был определен индекс плотности периваскулярного жира коронарных артерий (ИПпвЖ) с использованием контрастной МСКТ КА, значения которого у больных РА низкой и умеренной степени активности составили -66,5 НУ. Значения ИПпвЖ превышали таковые у больных со стабильной ИБС без воспалительных заболеваний (-91,1НУ). У больных РА была выявлена взаимосвязь между ИПпвЖ и индексом DAS-28, отражающим активность заболевания, обратная взаимосвязь между ИПпвЖ и уровнем ФНО α .

Таким образом, результаты исследования доказывают значимость оценки комплекса факторов ССР в развитии ССО, включающих в себя традиционные ФР, РА-ассоциированные факторы, липидные и иммуновоспалительные нарушения. Использование диагностических методик, примененных в работе, - определение параметров атеросклеротической нагруженности периферических артерий, проведение ОЭКТ миокарда с нагрузочными пробами, определение ИПпвЖ - может рассматриваться как инструмент стратификации ССР у данной категории пациентов.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации:

1. Уточните, почему в исследование включались больные с ревматоидным артритом только с низкой и умеренной степени активности? На ваш взгляд, какие взаимосвязи можно ожидать между провоспалительными факторами и факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом при высокой активности заболевания и достигших ремиссии?
2. В проспективном наблюдении в течение трехлетнего периода наблюдения каким образом менялась активность заболевания? Менялась ли в течение этого периода противовоспалительная терапия и были ли пациенты с ревматоидным артритом, достигшие ремиссии?
3. Возможно ли методику определения параметров атеросклеротической нагруженности периферических артерий методом ультразвукового исследования использовать при других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях или эта методика пока может использоваться только у пациентов с ревматоидным артритом?

Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации

В автореферате отражены основные результаты исследований, представленные в диссертации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Работа оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК. Работа написана стилистически грамотно. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Фомичевой Ольги Аркадьевны «Клинико-диагностические особенности атеросклероза при ревматоидном артрите» - законченная научно-квалификационная работа, в рамках которой автором предложено решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение

в области повышения качества ранней диагностики сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с коморбидной патологией, а также раннего выявления и лечения сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Диссертационная работа по объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Фомичева Ольга Аркадьевна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.20 – кардиология и 3.1.27 – ревматология.

Официальный оппонент:

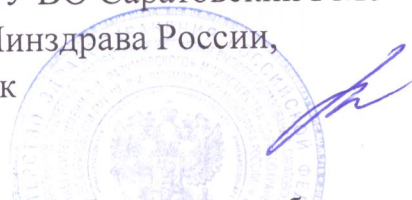
Профессор кафедры госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, доктор медицинских наук
(научная специальность – 3.1.18 Внутренние болезни),
профессор



Ребров Андрей Петрович

« 03 » апреля 2025 г

Подпись профессора Реброва Андрея Петровича заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук



Липатова Т.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России)
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Телефон: +7(8452)27-33-70. E-mail: meduniv@sgmu.ru