

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Профессора, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, директора Института клинической медицины, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Арутюнова Григория Павловича 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

К настоящему моменту, хорошо известно о важной роли воспаления на всех этапах развития атеросклероза. Атеросклероз рассматривается в том числе, как локальное воспаление стенок сосуда, являющееся результатом взаимодействия моноцитов с сосудистыми, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Взаимосвязь между системным воспалением и атерогенезом, послужила толчком к проведению интенсивных фундаментальных и клинических исследований, которые показали, что пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск преждевременной сердечно-сосудистой смерти. Пациенты с РА, по определению имеют постоянный высокий уровень воспаления, имеют и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако к настоящему моменту механизмы, опосредующие сердечно-сосудистый риск, недостаточно изучены. Основываясь на имеющихся данных, отмечено, что именно системный воспалительный ответ при РА имеет решающее значение для ускорения атерогенеза и таким образом определяет наличие новых путей развития атеросклероза. Современная концепция ускоренного развития атеросклероза, обусловлена наличием исходно существующих факторов ССР, определяющих развитие атеросклероза, так как после начала заболевания РА появляется дополнительный источник воспалительных цитокинов, существующий постоянно, что и определяет ускоренное развитие атеросклеротического процесса при РА. При этом смертность от ССЗ увеличивается через 7–10 лет после появления симптомов. Это происходит в основном за счет преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, инсульта. Больным РА чаще требуется коронарное шунтирование и коронарная ангиопластика, что коррелирует со степенью воспаления. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациентов с ревматическими заболеваниями не являются следствием исключительно процесса

атеросклероза, аутоиммунные и другие артерииты могут усугублять воспаление сосудов, при этом атеросклеротические бляшки (АСБ) становятся более уязвимыми к разрыву и тромбозу, т. е. становятся нестабильными, что ведет к увеличению ССС. Поэтому своевременное проведение диагностики, лечения и профилактики СС заболеваний, связанных с атеросклерозом при РА, является актуальной проблемой и требует междисциплинарного подхода к ведению данной категории пациентов, что и определяет важность проведенного Фомичевой О.А. исследования.

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

Диссертация выполнена на современном методическом уровне. Подробно описаны методы исследования, критерии включения и невключения. Представлен дизайн исследования, включающий 5 этапов. Материал, представленный в работе, последовательно изложен. Количество пациентов и сроки проведения исследования являются достаточными для получения достоверных результатов. Полученные данные были обработаны с применением стандартных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать выводы и дать практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 243 страницах печатного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 64 таблицами, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы и приложения. Список литературы включает 357 источника, из них 51 отечественных, 306 зарубежных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных автором результатов, сформулированы ясно, обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа является научным исследованием, направленным на комплексное изучение клинико-диагностических факторов, направленных на развитие и прогрессирование атеросклероза у больных РА низкой и умеренной степени активности, длительностью заболевания более 5 лет, длительно находящихся на адекватной противоревматической терапии, что и явилось предметом исследования данной работы. В исследование включено 300 больных, из которых 200 больных РА, прошедших полное обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, с установленным диагнозом «Ревматоидный артрит», согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR / EULAR) 2010 года, и 100 больных с ИБС без системных заболеваний, установленным согласно Европейским методическим рекомендациям 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца, и по

клиническим рекомендациям РКО 2020 г. «Стабильная ишемическая болезнь сердца». Все больные были госпитализированы в отдел ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период с января 2013 по декабрь 2023 г. Сроки наблюдения, количество клинического материала, наличие этапа госпитализации, включенных в исследование больных проведенного автором лично, делают результаты работы достаточно убедительными. Диссертационное исследование Фомичевой О.А. включает 5 этапов работы: первый этап работы, посвящен определению взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов, связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах при ревматоидном артрите. Второй этап работы посвящен определению структуры АСБ периферических артерий у больных РА методом УЗИ и контраст-усиленным УЗИ сонных артерий. Третий этап данного исследования является прогностической частью работы, где оценивается влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, иммуновоспалительных и липидных параметров, влияния гиполипидемической, противоревматической терапии на динамику атеросклеротического процесса различной локализации у больных РА, по данным трехлетнего наблюдения. Определению клинико-диагностических особенностей ИБС при РА, и изучению параметров перфузии миокарда в зависимости от состояния коронарного русла у пациентов с РА в сравнении с пациентами с ИБС без системных заболеваний посвящен четвертый этап работы. Определение параметров плотности периваскулярной жировой ткани коронарных артерий методом контрастной МСКТ у больных РА и больных с ИБС проводилось на 5-м этапе исследования. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне. Реализованный Фомичевой О.А. подход к набору материала, его математической обработке, подтверждает достоверность полученных выводов, обоснованность практических рекомендаций. Сделанные по результатам работы выводы имеют важное научное значение и востребованы современной клинической практикой. Автореферат четко отражает содержание работы. Иллюстративный материал облегчает восприятие сути проведенных исследований. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются. Статистическая обработка осуществлялась в системе Excel пакета MS Office. При проверке всех статистических гипотез различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты работы Фомичевой О.А. имеют научное и практическое значение. Диссертационная работа Фомичевой О.А. содержит новые данные. Показана

взаимосвязь традиционных факторов риска, иммуновоспалительных параметров, факторов, связанных с болезнью, в развитии и прогрессировании атеросклероза различной локализации при ревматоидном артрите низкой и умеренной степени активности, длительно находящихся на противоревматической терапии. В исследовании впервые изучены параметры атеросклеротической нагруженности сонных и бедренных артерий методом ультразвукового исследования, что сочеталось со значимым поражением коронарных артерий в 75% случаев при РА. Так же в работе Фомичевой О.А., впервые исследованы параметры неоваскуляризации артериальной стенки и структура атеросклеротической бляшки сонных артерий с применением контраст-усиленного ультразвукового исследования, оценены возможности метода при ревматоидном артрите. Показано преобладание неоваскуляризации более высокой степени у больных РА. Впервые определены клинко-диагностические особенности ИБС при РА. Разработан диагностический алгоритм определения ИБС при ревматоидном артрите. Впервые определен и изучен индекс плотности периваскулярного жира коронарных артерий, как новый биомаркер наличия воспаления коронарных артерий, в зависимости от активности заболевания, состояния коронарных артерий и других факторов риска развития ССО при ревматоидном артрите. Все выше изложенное способствует совершенствованию первичной и вторичной профилактики ССО при ревматоидном артрите.

Оценка структуры и содержания диссертации

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.

Введение. В данном разделе автор формулирует актуальность проблемы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, перечисляются положения, выносимые на защиту, обоснована необходимость выполнения работы.

Раздел «Обзор литературы» представляет собой тщательный анализ данных отечественной и мировой литературы, посвященной проблеме сердечно-сосудистых осложнений при РА, их распространенности и факторов влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В разделе представлена оценка взаимосвязи традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, факторов,

связанных с болезнью, иммуновоспалительных параметров с развитием атеросклероза при ревматоидном артрите, отражена роль иммунологических и воспалительных нарушений в развитии атеросклероза при РА, значение факторов сердечно-сосудистого риска, связанных с самой болезнью. А так же определена современная диагностическая значимость и обоснованность методов обследования сердечно-сосудистой системы, использованных в работе. Обзор написан хорошим литературным языком, достаточно легко читается.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит 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. Изложены использованные методы статистической обработки данных.

В главе 3 представлены результаты работы, которые изложены согласно представленному дизайну исследования. Показана взаимосвязь между длительностью РА и наличием АГ, отрицательная зависимость между липидными нарушениями и иммуновоспалительными параметрами, традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и РА –ассоциированными факторами. Показана, предикторная роль ХС ЛВП в определении наличия/отсутствия ИБС у больных РА низкой и умеренной степени активности. Впервые у данной категории пациентов показана диагностическая значимость определения параметров атеросклеротической нагруженности методом УЗИ различных сосудов бассейнов. Отмечено, наличие каротидной атеросклеротической бляшки у всех больных РА с ИБС, что сочеталось со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. А атеросклеротическое поражение сонных и бедренных артерий сочетается со значимым поражением коронарных артерий в 75% больных РА в сочетании с ИБС. Так же впервые были оценены возможности метода УЗИ с контрастным усилением (КУУЗИ) с определением неоваскуляризации атеросклеротической бляшки сонных артерий при РА. Показано, что КУУЗИ является простым в исполнении, неинвазивным и высоко информативным методом исследования АСБ для определения нового ультразвукового признака нестабильной атеромы — неоваскуляризации (НВ) бляшки. Показано, что у больных РА со степенью НВ2 уровни липидов плазмы крови, длительность заболевания были выше, а уровень ХС ЛВП был ниже по сравнению с больными РА с более низкой степенью НВ1. В работе выявлено, что факторами, способствующими прогрессированию атеросклероза у пациентов РА низкой и умеренной степени активности, находящихся на противовоспалительной терапии в каротидном и коронарном бассейнах по данным 3-х летнего наблюдения, являются мужской пол, повышенный индекс массы тела, курение, отягощенная наследственность по ССЗ, позитивность по АЦЦП и повышенный уровень

провоспалительных цитокинов на фоне терапии генноинженерными биологическими препаратами. В результате исследования сформирована диагностическая концепция выявления ИБС при РА. Представлена доказательная значимость определения предтестовой вероятности ИБС, необходимость применения дополнительных визуализирующих методик для верификации ИБС при РА. Данные исследования показали, что метод радиоизотопной оценки перфузии миокарда ОЭКТ ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузочными пробами физиологичен и информативен для диагностики ИБС при РА, а показатели перфузии миокарда SSS и SRS влияют на наличие / отсутствие ИБС у больных РА по данным однофакторного ($p = 0,007 / 0,009$) и многофакторного анализа ($p = 0,019 / 0,024$). По результатам работы, разработан алгоритм диагностики ИБС у больных РА, применение которого дополнительно выявило 27 % новых случаев ИБС при РА низкой и умеренной степени активности с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска. Определение индекса плотности периваскулярного жира коронарных артерий (ИПпвЖ КА) проводилось по оригинальной методике, разработанной в отделе томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России является пилотным исследованием. Показано, что ИПпвЖ КА был достоверно выше при РА, чем при ИБС без РА (-66,5 HU против -91,1 HU), соответственно, $p < 0,05$, без отличий в группах больных РА в зависимости от отсутствия/наличия ИБС.

В главе «Обсуждение полученных результатов» на современном уровне объясняются результаты работы.

В заключительной части соискатель подводит итоги проведенной работе, приводит выводы и практические рекомендации. Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертационной работы опубликованы 12 печатных работ, из которых 10 — в изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии, и две статьи — в изданиях, индексируемых базой данных RSCI. Получен патент на изобретение № 2820216 «Способ определения периваскулярной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии» от 14.04.2024. результаты работы доложены на многочисленных российских и международных конгрессах.

Замечания к работе:

При изучении диссертации отмечено, что для диагностики ИБС у больных РА, в том числе, проводилось и инвазивное ангиографическое исследование коронарных артерий, данные которого в работе не представлены и соответственно

не описаны результаты эндоваскулярного лечения ИБС при РА, если такое проводилось.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями и полностью отражает содержание проведенного Фомичевой О.А. исследования. Принципиальных замечаний по автореферату и диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Фомичевой Ольги Аркадьевны «Клинико-диагностические особенности атеросклероза при ревматоидном артрите» - научно-квалификационная работа, в рамках которой автором предложено решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение в области повышения качества ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных с коморбидной патологией, а также раннего выявления и лечения сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Это соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к докторским диссертациям. 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, доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН, директор Института клинической медицины,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1
Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)

Арутюнов Григорий Павлович

Подпись профессора, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН,
Арутюнова Г.П. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)

О.М. Демина

« 08 » апреля 2025 г.

