

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук Акимовой Екатерины Викторовны
на диссертацию Стародубовой Юлии Николаевны
«Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с
ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 – внутренние
болезни

Актуальность темы исследования

Увеличение продолжительности жизни и распространенности социально-значимых заболеваний определяют направления современных медицинских научных исследований и медико-социальных программ. В числе заболеваний, изменяющих качество и продолжительность жизни среди трудоспособного населения, ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология. Одной из основных причин летальности при аутоиммунных заболеваниях являются сердечно-сосудистые катастрофы среди трудоспособного населения, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения данной группы. Среди иммунно-воспалительных заболеваний ведущее место принадлежит ревматоидному артриту (РА) (соотношения поражения женщин и мужчин 3:1), который определен как самостоятельный фактор риска (ФР) развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Актуальность исследования представленной диссертационной работы не вызывает сомнения и определяется рядом следующих положений. Во-первых, несмотря на достижения современной медицины, ревматоидный артрит продолжает оставаться сложной медико-социальной проблемой, которая во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у женщин молодого возраста. Тем не менее, не разработаны однозначные подходы к скринингу и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, которые бы отображали фактический риск смерти от ССЗ у данной группы пациентов с учетом индивидуальных особенностей течения воспалительного заболевания, гендерных отличий и факторов риска. Во-вторых, психосоциальные ФР, такие как стресс, тревога, депрессия, нарушение сна, остаются малоизученными в нозологических группах по сравнению с остальными традиционными ФР ССЗ, кроме того, в ряде исследований показано, что распространенность этих ФР у женщин превышает таковые у мужчин. В понимании данной концепции, РА зачастую рассматривается как психосоматическое заболевание с преимущественным поражением женщин. В настоящее время, согласно положению двухсторонних патогенетических связей или «взаимопрогрессирования», РА и психосоциальные расстройства имеют схожий провоспалительный генез и провоцирующие стрессовые факторы. Следовательно, изучение ФР развития кардиоваскулярных осложнений при ревматологических заболеваниях у женщин является приоритетным и актуальным, а психосоциальные ФР должны обязательно включаться в основные профилактические программы дифференцированного воздействия и алгоритмы ведения пациентов с учетом гендерных особенностей при РА. В-третьих, недостаточное внимание пациентов к своему здоровью, т.е информированность

о факторах риска, отношении к диагностике, профилактике лечению ССЗ и медицинская активность в популяции с РА остается низкой. С другой стороны, для предотвращения и терапии ССЗ при РА необходима мультидисциплинарная приемственность между врачами разных специальностей. Создание прогностических моделей и алгоритмов ведения пациентов с ССЗ и РА позволяет не только реализовать программы профилактики и лечения артериальной гипертензии и атеросклероза с учетом индивидуальных предикторов уже на ранней стадии РА, но и создают фундамент взаимодействия между врачом и пациентом.

Суммируя все вышесказанное, диссертация Стародубовой Юлии Николаевны, посвященная изучению прогнозирования ССЗ у женщин с ревматоидным артритом, является безусловно актуальной, поскольку ее заключением стало создание на основании совокупности и значимости выявленных ФР моделей прогнозирования артериальной гипертензии и атеросклероза, а также разработка алгоритмов ведения пациентов с данными ССЗ при ревматоидном артрите.

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

Основные положения диссертационной работы Стародубовой Ю.Н., выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы и являются убедительными. Исследования проведены с включением достаточного объема обследованных (223 пациентки с РА). Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клинико-эпидемиологическому материалу, ее целям и задачам. Группа обследуемых формировалась из пациентов с РА, находящихся на учете в городском ревматологическом кабинете и проходивших лечение в ревматологическом отделении Городской больницы им. Н.П. Гулла г.Барнаула.

Работа выполнена с учетом современных объективных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Стандартизированные опросники пациентов одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России (протокол № 11/1 от 30.10.2015 г.).

Достоинством работы является наличие ретроспективного и проспективного фрагментов исследования, обследование пациенток в дебюте и при более позднем РА, выделение групп с артериальной гипертензией и РА, атеросклерозом и АГ, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и РА для проведения всестороннего многофакторного анализа и формирования моделей скрининга и алгоритма ведения пациенток.

В работе грамотно использованы методы статистического анализа, включая описательную статистику, дискриминантный, корреляционный анализ, анализ ROC-кривых, многофакторный регрессионный анализ. Применение указанных статистических методов позволило автору ранжировать факторы кардиоваскулярного риска, определить их пороговые значения, создать прогностические модели и алгоритмы ведения при РА и ССЗ.

Диссертантка четко формулирует положения, выносимые на защиту, вводы и практические рекомендации, соответствуют поставленным задачам,

научно обоснованы и логично вытекают из полученных результатов, основаны на убедительных статистических данных.

Все основные результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и достаточно обсуждались на международных и российских конгрессах и конференциях.

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

Автором получены новые данные о частоте и значимости факторов риска у женщин в зависимости от давности РА, а также их коморбидность и сочетание с проводимой лекарственной терапией (ГКС).

В диссертационном исследовании расширены представления о патогенезе объемзависимой АГ (обусловлена высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, гипонатрийурезом, задержкой жидкости в организме) и сопровождается снижением СКФ у женщин с РА.

В результате исследования, впервые, на основании полученной совокупности и значимости ФР ССЗ, включающих в том числе гендерные особенности, психосоциальные, характеристики течения ревматологического заболевания (воспалительная активность, прием ГКС, длительность заболевания) и высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, создана высокочувствительная модель прогнозирования АГ.

Впервые, на основании значимости изученных ФР, разработана высокочувствительная математическая модель вероятного прогнозирования мультифокального атеросклероза при РА у женщин, включающая комплекс факторов риска: болезнь-опосредованных, традиционных, психосоциальных (нарушение сна, депрессия).

Впервые изучена не только совокупность факторов риска АГ, атеросклероза, снижения скорости клубочковой фильтрации, но и установлены их пороговые значения у женщин с РА, наиболее значимыми являются: дислипидемия, маркеры воспалительной активности, психосоциальные (стресс, тревога, депрессия, сон < 7 часов/сут.), патология беременности, менопауза < 45 лет, повышение АД, прием преднизолона > 10 мг/сут.

В результате, разработаны алгоритмы ранней профилактики АГ и атеросклероза с учётом выявленных предикторов и предложенных моделей прогнозирования у женщин с РА.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа расширяет представления о влиянии ревматоидного артрита на ССЗ. Автор убедительно аргументирует целесообразность раннего выявления ФР и их пороговых значений уже в дебюте РА для формирования групп риска по ССЗ и проведения профилактических мероприятий. Предложенные прогностические модели АГ и атеросклероза позволяют повысить эффективность лечения больных с РА, замедлить развитие данных патология путем своевременного скрининга и коррекции факторов риска.

Автором разработан алгоритм выявления, скрининга и ведения пациенток с артериальной гипертонией и атеросклерозом, разработанный автором, может использоваться в клинической практике. Для оптимизации терапевтических мероприятий автором делается акцент на мультидисциплинарный подход и

широкое использование полученных результатов для ведения пациенток при РА совместно с кардиологами, ревматологами, терапевтами, психотерапевтами.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Работа Стародубовой Ю.Н. соответствует паспорту специальности 3.1.18 – внутренние болезни. Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 1.10.2018г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Уровень внедрения результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены и используются в работе поликлиники «Клинико-диагностический центр» АГМУ. Материалы диссертации внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности «Ревматология» и учебный процесс кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач. Автором лично осуществлялся анализ литературных источников по теме диссертации, поводился сбор фактического материала, его систематизация, статистическая обработка и изложение полученных результатов. Автором в соавторстве написано и опубликовано 15 печатных работ.

Оценка содержания диссертации

Работа Стародубовой Ю.Н. написана в традиционном стиле, оформлена в соответствии со стандартом, представлена на 130 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, главу собственных исследований (с четырьмя подглавами), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Сопровождается 19 рисунками, 29 таблицами, 3 схемами. Список литературы включает в себя 171 источник (55 российских и 116 зарубежных). Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию кандидатских диссертаций. Литературный обзор написан хорошим научным языком и акцентирует внимание на современном состоянии проблемы прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом.

Цель и задачи сформулированы диссертантом конкретно. Имеется подробная схема дизайна исследования. Результаты собственных наблюдений автора изложены в главе собственных исследований, сформулированные на их основе выводы и рекомендации логичны и хорошо аргументированы.

В первой главе, посвященной анализу современных представлений о проблеме кардиоваскулярной патологии и ее осложнений при РА, автор

обосновывает выбор темы исследования, акцентируя внимание на фрагментарность существующих исследований, посвященных проблеме ССЗ при ревматоидном артрите, а также необходимости создания моделей скрининга АГ и атеросклероза как самых частых и прогностически неблагоприятных состояний при РА. Обзор имеет аналитический характер, свидетельствует о качественной проработке автором литературных источников по теме диссертации.

Вторая глава посвящена дизайну и методам исследования. Дана подробная характеристика включенных в исследование пациенток с РА. Необходимо отметить широкий спектр используемых методик (опросники, физикальные, лабораторные и клиничко-инструментальные исследования). Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с последними европейскими и национальными рекомендациями (на период с 2016 по 2019 гг). Путем анкетирования проводилась оценка статуса курения, приема алкоголя, принципов правильного питания, уровня физической активности. Психосоциальное состояние (тревога и депрессия) оценивалось по госпитальной шкале HADS. Шкала стресса Ридера использовалась для оценки уровня стресса. Активность РА определялась с использованием калькулятора DAS 28, который учитывал следующие параметры: суставной счет, уровень СОЭ по Вестергрену и анализ состояния пациентом по ВАШ. Суммарный кардиоваскулярный риск оценивался по модифицированной Европейской шкале mSCORE. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли определяли по модифицированной методике R. Henkin (1964), с использованием набора оригинальных запатентованных тест-полосок. Оценка натрия в образцах мочи проводилась с учетом суточного количества выделенной мочи пациенток ион-селективным методом. Для исследования процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани проводилась биоимпедансометрия. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов определяли методом доплерометрии. По лодыжечно-плечевому индексу определяли поражение артерий нижних конечностей. Диагноз ИБС выставлялся на основании критериев предгестовой вероятности (ПТВ) и подтвержден документально кардиологом.

Для выявления предикторов формирования АГ и атеросклероза, а также снижения функционального состояния почек использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена, многофакторный пошаговый регрессионный анализ, ROC-анализ с расчетом отношения шансов, дискриминантный и логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором переменных.

Таким образом, методы выбраны в соответствии с поставленными задачами, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов. Методы статистического анализа описаны полно и понятно.

Третья глава состоит из четырех разделов и посвящена анализу результатов собственных исследований.

В первом разделе автор анализирует факторы риска не только традиционные, но и болезнь-опосредованные. Ретроспективно, для изучения ФР сердечно-сосудистых заболеваний, в группе РА выкопированы пациентки с клиническим атеросклерозом, т.к. у них изначально был высокий КВР, что не противоречило дизайну исследования.

Во втором разделе третьей главы автором проводится тщательное изучение частоты и структуры факторов риска кардиоваскулярных осложнений, начиная с дебюта и продолжая длительностью более года РА у женщин. На этих стадиях автор подробно описывает клинические и лабораторные особенности, а также различаются подходы в лечении в зависимости от течения РА. Несомненным достоинством работы является ее комплексный характер, изучение как традиционных, так и специфических для аутоиммунного заболевания факторов риска, а также психосоциальных показателей и важного фактора в развитии и прогрессировании АГ - высокого порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Автор показывает высокую частоту и сочетание ФР, лидирующие места занимают: воспалительная активность, нерациональное питание, снижение физической активности, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, дислипидемия. Группы раннего РА и с длительностью более года, определены как сопоставимые в отношении большинства факторов риска. Однако имеются отличия: в дебюте РА преобладают маркеры воспаления, дислипидемия, ДАГ, психосоциальные факторы, тахикардия покоя; при РА более года: абдоминальное ожирение, гипергликемия, доза преднизолона выше, САД, снижение СКФ. Данные о высокой частоте встречаемости атерогенной дислипидемии именно в дебюте РА имеют причинно-следственную связь с активностью аутоиммунного воспаления, развитием и прогрессированием атеросклероза при более позднем РА.

Несомненный интерес представляют данные о психосоциальных факторах, как важных составляющих в патогенетической цепи развития ССЗ у женщин с РА. Выявленные изменения ФР доказывают формирование порочного круга при РА, который включает следующие звенья: воспаление – психосоциальные нарушения – хронический нейропатический болевой синдром – низкий комплаенс пациентов к лечению. Важной составляющей исследования является определение риска ССО по mSCOR: высокий и очень высокий более чем у половины пациенток, что указывает на необходимость выявления дополнительных индивидуальных предикторов развития ССЗ и активных профилактических мероприятий уже в дебюте РА.

Таким образом, автором подчеркивается важность определения в дебюте РА, наряду с другими ФР: аутоиммунного воспаления, липидного профиля и маркеров психоэмоционального стресса. Каждый из перечисленных факторов уже сам по себе приводит к ССО, атеротромбозу и эндотелиальной дисфункции. Предполагаемый кардиоваскулярный риск при позднем РА выше, при этом в дебюте ревматологического заболевания имеется сочетание опасных в плане прогноза факторов КВО.

Третий раздел главы собственных данных диссертационной работы включает результаты изучения частоты АГ, снижением фильтрационной функции почек и структуры предикторов развития данных заболеваний, полученные по данным проспективного исследования у пациенток с РА. Дается оценка информативности изменения ФР с установлением их пороговых величин, определяющих вклад в развитие АГ при РА. Установлена значимость изучаемых показателей и их пороговых значений в формировании снижения фильтрационной функции почек. Важной частью работы является изучение

патогенетических механизмов «солечувствительной АГ», которая в дальнейшем обозначена автором как объемзависимая и связана с ВПВЧПС, гипонатрийурезом, задержкой жидкости в организме и дозозависимым приемом преднизолона. Определены общие факторы развития артериальной гипертензии и снижения СКФ при РА, что позволит применить патогенетическую терапию в лечении данной группы пациенток. Итогом анализа, проведенного в данном разделе, стало создание с помощью пошагового регрессионного анализа и ROC-анализа модели прогнозирования АГ. Использование данной формулы позволит индивидуально и точно прогнозировать риск развития АГ.

В четвертом разделе третьей главы автор излагает результаты частоты и характера дислипидемии в зависимости от длительности РА и факторов на нее влияющих, как традиционных, так и не традиционных. Дается оценка структуры и локализации мультифокального атеросклеротического поражения. На основании выявленных предикторов создана модель прогнозирования мультифокального атеросклероза, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью.

В разделе «**Заключение**» автором суммирован и проанализирован материал предыдущих глав, представлено осмысление результатов исследования в сопоставлении с данными литературы. В «**Заключении**» представлена схема патогенеза объемзависимой артериальной гипертензии, а также алгоритмы скрининга и ведения пациенток с артериальной гипертензией и атеросклерозом при ревматоидном артрите у женщин, сформированные на основании обобщения полученных результатов исследования. Результаты, полученные Стародубовой Ю.Н. в ходе исследования, расширяют возможности раннего скрининга и персонализированного подхода к выявлению и профилактике факторов риска для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости при РА у женщин. Представленные в работе патогенетические особенности формирования ССЗ при РА у женщин, способствуют индивидуальному подбору терапии.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Автореферат в полной мере отражает основные результаты исследования.

Принципиальных замечаний к работе не имею.

В качестве дискуссии автору предлагаются следующие вопросы:

1. Каков был алгоритм обследования пациенток на наличие психосоциальных факторов риска?
2. Почему, на ваш взгляд, наиболее частое сочетание психосоциальных факторов у женщин с РА может провоцировать и усугублять развитие ССЗ?
3. Насколько полученные результаты по влиянию ревматоидного артрита на психосоциальные факторы риска являются сопоставимыми с результатами мировых и российских исследований, изучающих эти вопросы?

Заключение

Таким образом, диссертация Стародубовой Юлии Николаевны, на тему «Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом» является научно-квалификационной работой, в которой содержится

решение научной задачи по созданию прогностических моделей артериальной гипертонии и атеросклероза на основе изучения совокупности и значимости традиционных и болезнь-опосредованных факторов риска у женщин с ревматоидным артритом, имеющей важное значение для медицинской науки. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Стародубовой Юлии Николаевны, выполненная под руководством профессора И.В. Осиповой, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - внутренние болезни.

Официальный оппонент:




Акимова Екатерина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111
Телефон: +7 (3452) 68-54-97
E-mail: AkimovaEV@infarkta.net
Факс: +7 (3452) 20 - 53 - 49
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных



Акимова Екатерина Викторовна

Подпись доктора медицинских наук Акимовой Е.В. заверяю.
Ученый секретарь Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук


_____

Маргыллова Е.А.

28.04.2022