

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**Доктора медицинских наук Сумина Алексея Николаевича 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

В современных условиях постулат «Необходимо лечить не болезнь, а больного» не утратил своей актуальности. Особенно это касается хронической патологии, отличающейся мультифакториальным характером, системностью поражения, коморбидностью. Сочетанные заболевания оказывают различное влияние друг на друга и нередко создают трудности как для пациента, ухудшая его качество жизни, так и для врача, затрудняя назначение оптимальной терапии, сокращают продолжительность жизни больных. Высокая социально-экономическая значимость коморбидной патологии для общества, неблагоприятное влияние коморбидности на прогноз заболевания и жизни пациентов ставят перед современным здравоохранением новые задачи, которые требуют своевременного решения. РА является одним из самых распространенных заболеваний суставов при котором наличие сопутствующей патологии является скорее правилом, чем исключением. Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы в связи с появлением новых диагностических и лечебных мероприятий, не совсем понятно, какими должны быть оптимальные терапевтические подходы к пациентам с полиморбидностью, поскольку традиционная модель научных исследований не включает такую категорию больных. У 2/3 пациентов с РА имеет место сочетание нескольких коморбидных заболеваний, что создает дополнительные трудности при подборе терапии, часто является причиной полипрагмазии и увеличивает риск развития неблагоприятных реакций. Известно, что хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярной патологии. Еще одной важной особенностью РА является поражение преимущественно женщин. В структуре коморбидных состояний у пациентов преобладает кардиоваскулярная патология, прежде всего АГ и атеросклероз. Неблагоприятная синтропия, обусловленная наличием патогенетических взаимосвязей АГ и РА, атеросклероза и РА, приводит к снижению среднего возраста развития ССО и повышению уровня смертности населения трудоспособного возраста. Известно, что риск развития инфаркта миокарда (как фатального, так и не фатального) выше у больных РА по сравнению с общей популяцией. Таким образом, в клинической практике у больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов необходимо учитывать имеющуюся коморбидность, наличие которой влияет на течение РА, снижает эффективность терапии, увеличивает частоту госпитализаций. Следовательно ведение и терапия больных РА требует взаимодействия между врачами разных специальностей

(кардиологами, терапевтами, ревматологами, психотерапевтами) и разработки прогностических моделей и алгоритмов ведения данной категории пациентов.

В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Стародубовой Юлии Николаевны не вызывает сомнения, поскольку оно посвящено изучению взаимосвязей между факторами, ассоциированными с РА и патологией сердечно-сосудистой системы с учетом гендерных особенностей и разработкой моделей прогнозирования АГ и мультифокального атеросклероза, а так же алгоритмов ведения при данных сочетанных патологиях, что так же является своевременным и значимым с позиции пациент-ориентированного подхода в лечении пациента до достижения наилучшего результата.

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

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций определяется соответствием дизайна цели и задачам исследования, репрезентативным клиническим материалом, применением современных методов исследования, детальным анализом полученных данных. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и тщательно проанализирован автором.

Исследование выполнено на достаточно большом клиническом материале: всего обследовано 223 пациентки с РА, из них 87 больных в дебюте заболевания и 98 - с РА более года, что позволяет автору оценить раннее влияние факторов риска ССЗ на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Сильной стороной работы является выделение групп с РА в зависимости от наличия АГ и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), атеросклероза для всестороннего изучения факторов риска и разработки прогностических моделей скрининга ССЗ. Клиническая характеристика пациенток, представленная в диссертации, убеждает в высоком качестве клинического обследования больных, на уровне самых современных стандартов.

Методы исследования (клинические, инструментальные, лабораторные) современны и соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации.

Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистического анализа (в том числе ROC-анализ с расчетом отношения шансов, многофакторный регрессионный и дискриминантный анализы) и полученные результаты детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит материалам, отражающим изучаемую проблематику и опубликованным в ведущих научных изданиях.

Главные итоги диссертации опубликованы в 15 печатных изданиях, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, а так же обсуждены автором на конгрессах и конференциях.

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

Научная новизна выполненного исследования заключается в том, автором

на основании проведенного комплексного исследования получены новые данные о распространенности факторов риска ССЗ у женщин в дебюте и при РА более года, а также их взаимосвязь и сочетание с терапией (ГКС).

Особо следует отметить выявление автором взаимосвязи высокого порога вкусовой чувствительности к поваренной соли с развитием АГ при РА у женщин, что сопровождается сниженным натрийурезом, задержкой жидкости в организме и снижением фильтрационной функции почек. Полученные результаты позволили обоснованно рекомендовать скрининг данных нарушений и назначение патогенетической терапии с учетом представлений о генезе объемзависимой АГ при РА у женщин.

Впервые, проведенный комплексный анализ факторов (гендерных, психосоциальных, болезнь-опосредованных, солечувствительности, а также традиционных) позволил автору выявить новые информативные и значимые предикторы риска развития АГ при РА у женщин, в результате этого была создана высокочувствительная модель прогнозирования АГ.

Выявлена высокая частота мультифокального атеросклеротического поражения сосудов, с коэффициентом сосудистого поражения 2,7 на одного больного, что подтверждает высокий риск ССО при РА у женщин.

Безусловно заслугой автора является выявление предиктивной роли отдельных факторов развития мультифокального атеросклероза при РА у женщин, к ним относятся: болезнь-опосредованные (активность РА по DAS28, СРБ, фибриноген, СОЭ, дозозависимый прием преднизолона), традиционные (АГ, САД, окружность талии, ЧСС, менопаузу до 45 лет, преэклампсия и/или эклампсия, возраст 55 лет и старше, дислипидемия), психосоциальные (сон менее 7 часов, депрессия). Полученные результаты позволили автору обоснованно разработать высокочувствительную модель прогнозирования мультифокального атеросклероза для раннего скрининга групп риска.

Впервые определена не только структура факторов риска АГ, атеросклероза, снижения скорости клубочковой фильтрации, но и установлены их пороговые значения у женщин с РА. При этом показана значимость дислипидемии, маркеров воспалительной активности, стресса, тревоги, депрессии, сна < 7 часов/сут., патологии беременности, менопаузы < 45 лет, повышения АД, приема преднизолона > 10 мг/сут как факторов риска формирования ССЗ.

Ценным для практического здравоохранения результатом проведенного исследования является создание алгоритмов раннего выявления АГ и атеросклероза, в которые вошли полученные методом многофакторного анализа предикторы и их пороговые значения, а также подтвержденные методом логистической регрессии и ROC-анализом модели прогнозирования. Эти данные, безусловно, помогут врачам-клиницистам в подборе индивидуальной терапии и своевременной профилактики ССЗ у пациенток с РА.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы Ю.Н. Стародубовой имеют несомненную научную и практическую значимость. Теоретическая значимость работы состоит в расширении представлений о механизмах формирования артериальной гипертензии и атеросклероза при РА с учетом гендерных особенностей, роли основного заболевания, лекарственной терапии, психосоциальных факторов и определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Практическая значимость работы состоит в оптимизации

походов к скринингу и прогнозированию риска ССЗ у данной категории пациенток и что не мало важно, уже в дебюте РА.

Важным итогом работы являются созданные автором прогностические модели АГ и атеросклероза у пациенток с РА в зависимости от общеклинических, гематологических параметров и принимаемой терапии (ГКС). Полученные автором результаты демонстрируют необходимость обязательного обследования пациенток на наличие факторов риска как традиционных, так и не традиционных, а так же тестирование на солечувствительность. Алгоритм скрининга АГ и атеросклероза может использоваться в клинической практике.

Следует рекомендовать широкое использование результатов исследования в практике терапевтов, ревматологов, кардиологов, психотерапевтов.

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 участвовала в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач, анализе литературных источников по теме диссертации, проводила сбор фактического материала и систематизацию, изложение полученных результатов, в статистической обработке материала, написании глав. Автор в соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Стародубовой Ю.Н. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 29 таблицами, 3 схемами и 2 формулами. И состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы

собственных исследований с четырьмя разделами, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя литературы с привлечением публикаций последних лет.

Обзор литературы анализирует проблему распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА, освещает возможные факторы риска кардиоваскулярной патологии, акцентирует внимание на важности и актуальности для современной медицины обозначенной темы диссертационного исследования. Представляет данные о характеристиках и результатах клинических исследований, оценивающих патологию сердечно-сосудистой системы как самое частое коморбидное состояние у пациентов с ревматологическими заболеваниями. В обзоре литературы представлена характеристика имеющихся модифицированных шкал оценки ССО при РА (в частности рискометр mSCORE), но данные разработки не отражают в полной мере фактического риска фатальных событий у пациентов с полиморбидностью и хроническими воспалительными заболеваниями.

Во второй главе описаны все разделы дизайна и методы исследования, дана характеристика пациенток с РА, включенных в исследование. Методика научной работы базируется на исследованиях российских и иностранных авторов в области кардиоваскулярного риска при РА, особенностей атерогенеза и АГ, факторов сердечно-сосудистого риска при РА. Статистическая обработка и анализ полученных данных были проведены с помощью следующих программ: Excel Microsoft Office 2007, пакета прикладных программ Statistica 6.0 и 10.0 (StatSoft, Inc, США), а также программы SigmaPlot 12.5 (Systat Software, Inc, США). Для оценки распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные данные оценивались методами описательной статистики и при нормальном распределении представлены в виде $M \pm m$ (среднего арифметического и стандартной ошибки среднего). В случае ненормального распределения рассчитывались медиана (Me) и интервальный размах (25-й % и 75-й %). Качественные данные были представлены в виде частот встречаемости признака и процентов. Для анализа различий качественных признаков использовался метод хи-квадрата (chi-square).

Анализ признаков, влияющих на развитие АГ и атеросклероза при РА и для построения моделей прогнозирования использовался метод многомерного регрессионного анализа. ROC-анализ применялся для определения качества полученных моделей. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05, т. е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне $p < 0,05$.

В четырех разделах третьей главы приводятся результаты исследования. Автор излагает результаты изучения частоты факторов риска и структуры предикторов развития ССЗ, полученные в исследовании на группе пациенток с РА. Последовательно анализирует факторы риска кардиоваскулярных заболеваний и их особенности при РА, в зависимости от длительности РА (до года и больше) у женщин. Выявляемые факторы риска при РА систематизированы на традиционные, болезнь-опосредованные (*аутоиммунное воспаление и маркеры воспаления, длительность РА, прием преднизолона*), психосоциальные (*стресс, тревога, депрессия, нарушение сна*), дополнительные (*порог вкусовой чувствительности к поваренной соли*). В дебюте РА преобладают маркеры воспаления, дислипидемия, психосоциальные факторы, тахикардия покоя, повышение ДАД, что важно учитывать при стратификации риска ССЗ. Атерогенная дислипидемия патогенетически связана с иммунно-

воспалительным процессом при раннем РА и системным атеросклерозом в дальнейшем.

Изучение комплекса факторов развития артериальной гипертензии при РА, определило патогенез - как объемзависимый и связанный с солечувствительностью, гипонатрийурезом, повышенным содержанием жидкости в организме, дозозависимым приемом преднизолона. Определены общие факторы и их пороговые значения развития артериальной гипертензии и снижения СКФ при РА. Что позволит применить патогенетическую терапию в лечении данной группы пациенток. Разработанная программа прогнозирования АГ, обладает высокой информативностью.

В заключительном разделе третьей главы автором дается характеристика мультифокального атеросклеротического поражения (*коронарные артерии-87,1%, БЦС-69,3%, артерии нижних конечностей-59,2%*). Коэффициент сосудистого поражения у одной пациентки 2,7. С помощью метода логистической регрессии определено, что в развитие мультифокального атеросклероза вносят значимый вклад следующие факторы: *прием преднизолона; АГ; ранняя менопауза; нарушение сна; ОХС; ХС-ЛПНП; DAS 28*. Остальные факторы имели вклад менее 0,3 (*депрессия, возраст старше 55 лет, САД, ОТ*). В результате выявленной совокупности предикторов, создана модель прогнозирования мультифокального атеросклероза, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью.

Раздел **«Заключение»** содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования. Диссертантом анализируются представленные результаты исследования, дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов, проводится глубокий анализ литературы, использованной автором. В главе представлена схема патогенеза объемзависимой АГ. Глава завершается алгоритмами раннего скрининга и ведения пациенток с АГ и атеросклерозом, а также представлены расширенные рекомендации по выявлению традиционных и нетрадиционных факторов риска и их пороговых значений, дополнительные методы оценки ССЗ при РА у женщин.

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

Автореферат в полной мере отражает основные результаты исследования.

В качестве дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Какими методами исключали и подтверждали наличие у пациентов артериальной гипертензии и атеросклероза?
2. Как вы объясняете наличие мультифокального поражения у всех пациенток с атеросклерозом при РА в исследовании?
3. Целесообразно ли, с учетом высокой распространенности сочетанного атеросклеротического поражения у данной группы пациенток, проводить обследование всех сосудистых бассейнов? Или можно считать при выявленном поражении одного из сосудистых бассейнов, как больных с мультифокальным атеросклерозом?

Следует заметить, что высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, не умоляют достоинств диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Стародубовой Юлии Николаевны, на тему «Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - внутренние болезни, **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 научным руководством доктора медицинских наук, 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, 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, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 - внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Кемерово),
доктор медицинских наук

Сумин Алексей Николаевич

Подпись доктора медицинских наук А.Е. Сумина, заверяю:

когда вышл отдел кадров

«29» апреля 2022 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Кемерово)

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Телефон: 8 (3842) 643308, 8 9039408668

Адрес электронной почты: sumian@kemcardio.ru, an_sumin@mail.ru

<https://kemcardio.ru/>

