

Минздрав России

УТВЕРЖДАЮ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России доктор
медицинских наук, доцент
_____ Е.С. Куликов



« 28 04. 2022 г.

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

28.04.2022 № 4
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Стародубовой Юлии Николаевны «Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни в диссертационный совет Д 21.2.001.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности. Актуальность темы диссертационной работы Юлии Николаевны Стародубовой обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пациентов с ревматоидным

артритом (РА), превышающих таковые показатели в общей популяции, а также отсутствием валидированных моделей прогнозирования риска ССЗ у этой категории пациентов, которые бы учитывали факторы риска, сопряженные с РА. РА признан самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а атеросклероз относят к системным осложнениям этого заболевания. В последние годы активно изучаются механизмы патогенеза, связывающие ревматоидный артрит и ССЗ, которые имеют общие звенья нарушения врожденной и адаптивной иммунной системы, ведут к хроническому системному воспалению, изменению состава и функции липопротеинов, увеличению активности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Научные и клинические исследования показывают, что нарушения иммунной регуляции и системное воспаление играют важную роль в формировании и ускоренном развитии атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) при ревматоидном артрите. Воспаление может действовать самостоятельно или увеличивать значимость традиционных факторов риска ССЗ. Остается малоизученной роль солечувствительности в становлении и прогрессировании АГ и хронической болезни почек при РА. Несмотря на растущее понимание патогенетических механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы при РА, их сложное взаимодействие с традиционными и нетрадиционными факторами кардиоваскулярного риска затрудняет разработку оптимальных подходов к стратификации риска, лечению и профилактике ССЗ при иммуновоспалительных артритах. Алгоритмы прогнозирования кардиоваскулярного риска, разработанные для общей популяции, недостаточно точны при их применении у ревматологических пациентов, а валидированные модели прогнозирования ССЗ, специфичные для РА, в настоящее время отсутствуют.

Актуальность диссертационной работы Ю.Н. Стародубовой определяется высокой медико-социальной значимостью ССЗ при РА.

Исследование посвящено актуальной научной проблеме внутренних болезней – прогнозированию ССЗ у женщин с ревматоидным артритом, в частности созданию прогностических моделей АГ и атеросклероза, учитывающих традиционные и ассоциированные с РА факторы риска, что придает работе дополнительную практическую ценность.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа выполнена в рамках основного целевого плана научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. При выполнении диссертационной работы Ю. Н. Стародубовой получены новые сведения о частоте традиционных, психосоциальных и болезнь-опосредованных факторов риска ССЗ у женщин с РА в зависимости от продолжительности РА. Установлено, что пациенты с ранним РА по сравнению с РА длительностью более 1 года имели более высокую частоту и выраженность дислипидемии, тахикардии покоя, стресса, тревоги, депрессии, нарушения сна, а также более высокие значения диастолического артериального давления, СОЭ, общего фибриногена, ревматоидного фактора, индекса DAS28. При РА длительностью более 1 года по сравнению с ранним РА обнаружено более высокая частота коморбидных ССЗ, более высокие дозы глюкокортикостероидов.

Впервые проведено исследование порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у женщин с РА, продемонстрировано его значение в повышении риска развития АГ и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при РА.

Расширены представления о механизмах формирования АГ при РА, в частности, ее сопряженность с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, приемом глюкокортикостероидов, гипонатрийурезом,

задержкой жидкости в организме по данным биоимпедансометрии, что определяет объемзависимый характер АГ.

Обнаружена высокая частота мультифокального атеросклеротического поражения сосудов у женщин с РА (2,7 зон на одного пациента), что определяет высокий кардиоваскулярный риск при РА.

Впервые определен круг традиционных, психосоциальных и ассоциированных с РА факторов риска, наиболее значимых для развития АГ, ХБП и атеросклероза у женщин с РА, установлены их пороговые значения.

Изучены взаимосвязи факторов риска и выделены общие предикторы развития АГ, атеросклероза и ХБП 3а стадии у женщин с РА: ранний семейный анамнез ССЗ; возраст старше 55 лет; гиперхолестеринемия; высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; активность по DAS28 и прием преднизолона.

Разработаны модели вероятного прогнозирования АГ и мультифокального атеросклероза у пациенток с РА, обладающие высокой прогностической значимостью и учитывающие не только традиционные, но и психосоциальные и ассоциированные с РА факторы риска.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов. Диссертация Стародубовой Юлии Николаевны является научно-квалификационной работой, в которой решена научно-практическая задача по комплексной оценке традиционных, психосоциальных и ассоциированных с РА факторов риска ССЗ у женщин с РА с целью создания моделей прогнозирования АГ и атеросклероза, специфичных для этой популяции пациентов. Полученные автором результаты расширяют научные знания о частоте и значимости определенных факторов риска ССЗ у женщин с РА в зависимости от продолжительности РА, их значения в формировании АГ, ХБП и атеросклероза. Обнаружение высокой частоты повышения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его вклада в развитие ССЗ у женщин с РА представляют дополнительную прогностическую информацию в стратификации кардиоваскулярного риска

при РА. Полученные результаты раскрывают взаимосвязи факторов риска и детализируют патофизиологические механизмы формирования АГ, ХБП и атеросклероза, выделяя общие предикторы риска развития ССЗ при РА.

Практическая значимость данной диссертации заключается в усовершенствовании подходов оценки риска развития ССЗ, создании алгоритмов скрининга ССЗ и ведения пациентов с РА, а также в разработке моделей прогнозирования АГ и атеросклероза у женщин с РА, которые могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях при планировании программ профилактики ССЗ у этой категории пациентов. Таким образом, настоящее исследование является актуальным и значимым для медицинской науки и практики.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты, полученные в исследовании Стародубовой Ю.Н., следует использовать с позиции мультидисциплинарного терапевтического подхода (терапевт, ревматолог, кардиолог, психотерапевт) при персонифицированном ведении пациенток с РА в условиях поликлиник и профильных стационаров лечебно-профилактических учреждений, оценивая комплекс факторов риска развития ССЗ с учетом пороговых значений наиболее значимых предикторов АГ, ХБП и атеросклероза.

Результаты исследования уже внедрены в практическую работу терапевтического отделения поликлиники Клинико-диагностического центра «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях. Полученные результаты необходимо использовать в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, ординаторов и на этапе постдипломного образования врачей-специалистов (ревматологов, кардиологов, терапевтов). Результаты диссертации уже включены в образовательные программы повышения квалификации врачей

системы непрерывного медицинского образования по специальности «Терапия» и учебный процесс кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации достаточно высока и не вызывает сомнений. В работе четко сформулированы цель и задачи исследования. С учетом поставленных задач продуман дизайн исследования, имеются четкие критерии включения и исключения, использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, позволяющие получить достаточную и достоверную информацию. Достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом выборки (223 пациентки с РА), а также непосредственным участием автора в получении исходных данных. В работе использованы адекватные методы статистического анализа, результаты статистической обработки детально и полно представлены в работе, корректно проведена их научная интерпретация, опирающаяся на значительный объем проанализированной научной литературы по тематике исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из представленных результатов исследования и соответствуют поставленным цели и задачам.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации.

Основные материалы исследования опубликованы в 15 печатных работах, из них 3 статьи в рецензируемых журналах перечня Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и наук Российской Федерации (из них 2 в Scopus), 12 тезисов в сборниках Всероссийских конференций.

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно выполнил аналитический обзор российской и зарубежной литературы, принимал непосредственное участие в формулировке цели и задач исследования, разработке дизайна и концепции обследования и курирования пациенток с РА. Автором проведены сбор фактического материала, формирование и статистический анализ базы данных, написание глав диссертации. При непосредственном участии автора подготовлены публикации по результатам работы, самостоятельные выступления с докладами на конференциях.

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен традиционно, замечаний по его содержанию и оформлению нет.

Структура и содержание работы. Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 130 страницах машинописного текста. Работа написана в традиционном стиле и включает введение, 3 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертация содержит 29 таблиц, 19 рисунков, 3 схемы. Список литературы содержит 171 источник, из них 55 российских и 116 зарубежных публикаций.

Во введении автор обосновывает актуальность темы прогнозирования ССЗ у женщин с РА, приводит данные о разработанности темы, указывая на нерешенные проблемы в этой области. Определяет цель и задачи собственного исследования, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы.

В первой главе представлен аналитический обзор литературы по проблеме коморбидности ССЗ и РА с отражением современных знаний о распространенности и вкладе традиционных, психосоциальных и ассоциированных с РА факторов риска в заболеваемость и смертность от

ССЗ. Аналитические таблицы позволили автору детально представить ведущие факторы формирования АГ и атеросклероза при РА. Выделены направления и перспективы дальнейшего изучения данной проблемы.

Во второй главе дана характеристика пациентов и методов исследования. Представлен дизайн исследования с указанием критериев включения и исключения. Описаны методики проведения клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования и методы статистического анализа, использованные в работе.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования. Автор анализирует частоту и выраженность кардиоваскулярных факторов риска у женщин с РА в зависимости от продолжительности РА (до 1 года и более), выявляет предикторы АГ, ХБП и атеросклероза. Обнаруженные факторы риска систематизированы на традиционные, болезнь-опосредованные, психосоциальные и дополнительные (порог вкусовой чувствительности к поваренной соли). Определены пороговые значения факторов риска, значимых в развитии ССЗ у женщин с РА. Описаны патогенетические особенности АГ у женщин с РА – объемзависимый характер АГ, связанный с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, гипонатрийурезом, повышенным содержанием жидкости и дозозависимым приемом преднизолона. Установлены общие предикторы риска АГ, ХБП и атеросклероза у женщин с РА. Продemonстрировано влияние психосоциальных факторов на риск развития АГ, атеросклероза и снижение СКФ у этой популяции пациентов. С помощью пошагового регрессионного анализа и ROC-анализа созданы модели, оценивающие риск формирования АГ и атеросклероза у женщин с РА, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Заключение содержит обсуждение полученных результатов, их сравнительный анализ с результатами отечественных и зарубежных исследований. Представлена патогенетическая модель объемзависимой АГ при РА. Предложены алгоритмы скрининга и ведения пациенток с РА,

коморбидных с АГ и атеросклерозом. Алгоритмы доступны и выполнимы в условиях поликлиник и профильных стационаров лечебно-профилактических учреждений.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению представленной работы, требующих упоминания или обсуждения в ходе публичной защиты диссертации, нет.

В порядке дискуссии представляется важным обсуждение следующего вопроса к соискателю. По данным Вашего исследования оказывала ли значимое влияние на риск развития АГ и атеросклероза серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду? Можно ли использовать предложенные Вами прогностические модели и алгоритмы скрининга у пациенток с РА без учета серопозитивности?

Заключение

Диссертационная работа Стародубовой Юлии Николаевны на тему «Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – создание прогностических моделей и алгоритмов скрининга артериальной гипертензии и атеросклероза у женщин с ревматоидным артритом, имеющей существенное значение для развития внутренних болезней, ревматологии, кардиологии и смежных специальностей.

Рассматриваемая диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук и изложенным в п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 21.04.2016 № 335); а её автор, Стародубова Юлия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 15.04.2022 г.)

Доцент кафедры факультетской терапии
с курсом клинической фармакологии
кандидат медицинских наук

Реброва Наталья Васильевна



Данные автора отзыва:

Реброва Наталья Васильевна - кандидат медицинских наук (14.01.06, 14.01.05), доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г.Томск, Московский тракт, 2, тел. 8 (3822) 901-101 добавочный 1902 ; e-mail: rebrova2009@mail.ru