

ОТЗЫВ

оппонента на диссертацию Иващенко Наталии Фёдоровны на тему «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представляемую на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

1. Актуальность темы диссертации

Анкилозирующий спондилит является одним из наиболее социально значимых воспалительных ревматических заболеваний, что обусловлено высокой частотой, молодым возрастом начала, хроническим прогрессирующим течением заболевания, необходимостью постоянного многолетнего приема лекарственных препаратов. При этом прогноз болезни может определяться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов — внескелетными проявлениями, к которым относятся поражение глаз, сердца, кишечника, кожи, почек. Показано, что какое-либо из внескелетных проявлений выявляется почти у 42% больных АС, а увеит и кардиальная патология считаются факторами неблагоприятного прогноза и инвалидизации пациентов с анкилозирующим спондилитом [Vander Cruyssen,2007; Российские клинические рекомендации. Ревматология,2017].

Так, в ряде эпидемиологических исследований продемонстрировано, что при данной патологии общая смертность в 1,6–1,9 раза выше, чем у населения в целом, а риск развития острых коронарных, цереброваскулярных и тромбоэмболических осложнений повышен на 30–50% по сравнению с общей популяцией [S.M.Szabo et al., 2011].

Тщательного анализа требуют имеющиеся в литературе данные о поражении сердца и сосудов, которое может быть ведущим клиническим синдромом у больных анкилозирующим спондилитом. Сегодня можно встретить противоречивые сведения как о частоте встречаемости этих

изменений, так и об их клиническом значении. Ряд публикаций характеризуют поражение сердца как редкое и «доброкачественное» проявление анкилозирующего спондилита [Lautermann,2002; Gupta,2003]. В то же время, по данным С. Roldan и соавторов, частота аортальной регургитации у больных АС может достигать 50–82%, а нарушения сердечной проводимости, в том числе требующие имплантации кардиостимулятора, встречаются почти у 1/3 пациентов [Roldan,1998]. В отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные этой проблеме.

Следовательно, актуальной для практической ревматологии является разработка рекомендаций по своевременной диагностике, мониторингу и правильной стратегии лечения пациентов, имеющих даже субклинические признаки поражения сердца и сосудов.

В последние годы внимание ученых направлено на поиск новых маркеров сердечно-сосудистого риска, одним из которых является артериальная ригидность. Так, показано, что увеличение скорости пульсовой волны приводит к росту числа инсультов и общей смертности в популяции. Вместе с тем научные данные о сосудистой жесткости у больных анкилозирующим спондилитом немногочисленны, более того, скорость распространения пульсовой волны в исследованиях определялась преимущественно в условиях терапии антицитокиновыми препаратами.

В основе патогенеза как атеросклероза, так и анкилозирующего спондилита, лежит хроническое воспаление, развитие которого в большой степени определяется цитокиновым профилем. Данные по генетическому полиморфизму провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы достаточно противоречивы, а работы по оценке взаимосвязи полиморфизмов цитокинов с параметрами сосудистой жесткости отсутствуют.

Таким образом, изучение показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с генетическими маркерами и особенностями клинической картины заболевания представляется актуальным и имеет значение в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования анкилозирующего спондилита и повышения сердечно-сосудистых рисков при данном заболевании.

2. Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе исследования впервые проведена оценка основных показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии. Доказано повышение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, центрального систолического давления, центрального диастолического давления, центрального пульсового давления, индекса и давления аугментации, среднего систолического и среднего диастолического аортального давления у данной категории больных.

В результате исследования представлен анализ показателей периферического и центрального давления и сосудистой жесткости при суточном мониторинговании у больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии. Впервые показано повышение среднесуточных и дневных показателей аортального давления, скорости распространения пульсовой волны минимальной, средней и максимальной за сутки, наличие более чем у половины больных недостаточного снижения АД в ночное время, взаимосвязанного с выраженностью воспалительной боли в спине.

Впервые проведено изучение частоты генотипов некоторых цитокинов среди лиц европеоидной расы - уроженцев Забайкальского края. Установлено, что больные анкилозирующим спондилитом

являются носителями гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10 – 592СА, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10 достоверно чаще, чем здоровые люди. Генотип СТ гена ИЛ10-819СТ, AA гена ИЛ10-592СА, аллели G и генотип GG гена ФНО α -308GA связаны с высоким риском развития анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы, а носительство генотипа CC гена ИЛ10-819СТ, аллели A и генотипа GA гена ФНО α -308GA снижает вероятность развития данной патологии.

Показана возможность прогнозирования повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом посредством комплексного анализа носительства полиморфизма 31ТС ИЛ1 β , возраста и рентгенологической стадии сакроилиита.

3. Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования подтверждают целесообразность определения основных показателей артериальной ригидности и их генетических маркеров, а также показателей периферического и центрального давления и сосудистой жесткости у пациентов с анкилозирующим спондилитом, что имеет важное значение для практического здравоохранения. Автор представил взаимосвязь показателей артериальной ригидности с клиническими и лабораторными параметрами активности заболевания и функциональными индексами.

Полученные автором результаты определяют целесообразность комплексного обследования больных анкилозирующим спондилитом с расчетом коэффициента артериальной ригидности, разработанного автором, проведение суточного мониторирования АД с оценкой параметров сосудистой жесткости и аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны с целью своевременной терапевтической коррекции.

Результаты диссертации используются в работе терапевтического и кардиологического отделений стационара №1 ЧУЗ КБ «РЖД Медицина»

г. Читы и в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

4. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

В диссертации четко сформулирована цель: изучить показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с генетическими маркерами и особенностями клинической картины заболевания. Задачи, поставленные в данной работе, логически вытекают из поставленной цели.

Диссертантом проанализировано достаточное количество клинического материала (100 HLA B27-позитивных пациентов с анкилозирующим спондилитом). В ходе выполнения исследования автором использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Научные выводы, положения и практические рекомендации логичны, соответствуют полученным автором результатам и согласуются с задачами исследования.

5. Содержание диссертации

Диссертация оформлена в традиционном стиле на 137 страницах печатного текста и включает в себя все необходимые разделы: введение, три главы (в первой представлен литературный обзор по изучаемой проблеме, во второй - материалы и методы, в третьей – результаты собственного исследования), обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, включающий 77 отечественных и 98 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 16 рисунками работы, содержит 2 клинических примера.

Раздел «Введение» выполнен согласно требованиям и раскрывает актуальность, степень разработанности темы, содержит формулировку цели и задач диссертации, научные положения. Обзор литературы

отражает состояние проблемы на современном этапе и ее нерешенные вопросы. Глава «Материалы и методы» посвящена описанию применяемых методик и методологии исследования. В работе использовались современные клинические, инструментальные, лабораторные, генетические и статистические методы исследования, выполненные на достаточно высоком уровне, что позволило решить поставленные автором задачи. В третьей главе, посвященной собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. Автор дает полноценную оценку клинической, инструментальной и лабораторной характеристикам исследуемой и контрольной групп. В главе анализируются показатели аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны, суточного мониторирования центрального аортального давления, особенности генетических полиморфизмов некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии, представлен способ прогнозирования риска формирования артериальной ригидности, приведены клинические примеры.

Обсуждение результатов исследования логично и аргументировано. В этом разделе работы представлен глубокий и всесторонний анализ собственных результатов в сопоставлении с данными литературы, проанализированы основные положения диссертации, проведено обобщение и осмысление полученных результатов.

Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, вытекают из результатов исследования. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 – в зарубежных журналах, 6 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 1 публикация в изданиях, входящих в международные базы цитирования.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако хотелось бы задать диссертанту вопросы:

1. Как автор исследования определяет дефиниции и критерии внескелетных проявлений: какие поражения являются внескелетными проявлениями, как их разграничить с сопутствующей патологией и осложнениями? Применительно к кардиоваскулярной патологии в работе используются термины: «внескелетные проявления» и «осложнения».

2. В диссертации: «В нашем исследовании в данный анализ включены 74 пациента с анкилозирующим спондилитом без выраженных структурных изменений в позвоночнике», однако больные имели значимое ограничение подвижности позвоночника согласно диагностическим пробам, а 40% пациентов – III и IV рентгенологические стадии, при которых трудно предположить наличие изолированного поражения крестцово-подвздошного сочленения. Что такое «выраженные структурные изменения в позвоночнике»?

3. Возраст старше 60 лет и младше 18 лет явился критерием исключения. Средний возраст больных был достаточно небольшим: 37,5 лет. Каковы причины исключения из исследования больных старше 60 лет? В работе не обсуждаются возрастные особенности изучаемых параметров. Можно ли экстраполировать полученные результаты на больных пожилого и старческого возраста?

4. В обзоре литературы автор делает ссылку на исследование, целью которого было изучение некоторых параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом без клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии [А.П. Ребров, 2015]. Результаты этой работы отличаются от результатов настоящего исследования. Каким образом можно объяснить данный факт, тем более, что ни в названии работы, ни в определении цели и задач не

присутствует указание на отсутствие у включенных в исследование больных артериальной гипертензии?

Вопросы не умаляют высокой научной и практической значимости работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат составлен в соответствии с имеющимися требованиями и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

7. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Иващенко Наталии Фёдоровны «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной терапии по изучению артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с клиническими, генетическими особенностями заболевания.

Полученные автором научные результаты соответствуют пунктам паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни: 1, 2, 3.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Иващенко Наталии Фёдоровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 426 от 20.03.2021), предъявляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских наук,

профессор

Раскина

Раскина Татьяна Алексеевна

11 января 2023 г.

Отзыв д.м.н., профессора Т.А. Раскиной заверяю:

Проректор по научной, лечебной работе
и развитию регионального здравоохранения

ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России

д.м.н., доцент



Пьянзова Татьяна Владимировна

+7(905)065-76-99

650056, Кемеровская область - Кузбасс,

г. Кемерово, улица Ворошилова, дом 22 А

rassib@mail.ru

Подпись заверяю:

Специалист по кадрам

А. В. Пьянзова

