

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Черновой Анны Александровны на диссертацию Анкудинова Андрея Сергеевича «Клинико-патогенетические особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита», представленную на соискание степени ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящий момент является чрезвычайно распространённым сердечно-сосудистым заболеванием, принимающим характер эпидемии. Увеличение количества больных с данным диагнозом, а также увеличение продолжительности жизни ведет к росту числа коморбидных состояний. Данный факт, а также рост числа пациентов с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка представляет особый интерес для исследователей. В тоже время мало изученными остаются ассоциации ХСН с ревматическим заболеваниями. Негативное влияние системного аутоиммунного процесса на течение сердечно-сосудистой патологии, в частности ХСН, активно обсуждается и подтверждается современными источниками. Однако, как правило, в данных исследованиях принимают участие пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Существует множество нерешенных вопросов о влиянии противовоспалительной терапии РА на течение ХСН.

Сочетание ХСН и РА представляет собой важную медико-социальную проблему. Наличие двух патологий у одного пациента приводит к стойкой потере трудоспособности, ухудшению показателей качества жизни. Постоянный прием НПВП вызывает ряд негативных эффектов, существенно влияющих на течение и прогноз заболевания. Воспалению в данном случае отводится особая роль. Оно обуславливает два вектора влияния на ХСН:

развитие и прогрессирование коронарной патологии - атеросклероза и изменений морфофункциональных параметров миокарда в результате сложного влияния медиаторов и цитокинов, хронического болевого синдрома, обусловленного системным аутоиммунным воспалением. Однако каких-либо конкретных рекомендаций по ведению пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка с РА на сегодняшний день нет.

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

Высокая степень обоснованности научных положений и практических рекомендаций определяется достаточным количеством клинических наблюдений, качеством проведенных исследований. Статистическая обработка данных произведена с использованием современных статистических программ, подтверждает достоверность представленного материала, а полученные результаты, выводы, вытекающие из диссертации, обоснованы.

Ключевыми патогенетическими особенностями течения ХСН у изученных пациентов с РА являются 4 основные позиции: недостижение целевых значений АД, худшие показатели дислипидемии, снижение уровня СКФ и повышенные уровни иммуновоспалительных ферментов, которые по результатам проведенного анализа имеют ряд значимых ассоциаций с параметрами оценки тяжести ХСН. Практические рекомендации основаны на полученных результатах, являются актуальными и могут быть использованы в практической работе в учреждениях здравоохранения.

По результатам проведенного исследования опубликовано 46 печатных работ, из них 19 – в научных изданиях, рекомендованный ВАК Минобрнауки России, в которых полном объеме представлены результаты диссертационного исследования, изложена научная новизна проведенного исследования, опубликованы практические рекомендации. Изданы

методические рекомендации и одна монография. Получено свидетельство о регистрации изобретения. Достаточное количество опубликованных работ по теме диссертации доказывает обоснованность положений и полученных выводов.

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

В группе пациентов с ХСН и РА проведен сравнительный анализ лабораторных показателей обследуемых групп (креатинин, липидограмма, NT-proBNP) в зависимости от вариантов противовоспалительной терапии. Детально изучены морфофункциональные параметры миокарда, проведена оценка параметров сердечного ритма, выраженность симптомов и проявлений сердечной недостаточности. Проведен сравнительный анализ параметров качества жизни на основании стандартизированного опросника SF-36. Детально изучены показатели аутоиммунной активности, включая как стандартизированные маркеры, так и новые иммуномодулирующие цитокины – галектин-3 и пентраксин-3, которые в совокупности при проведении корреляционного и регрессионного анализа с показателями течения ХСН раскрывают новые патогенетические механизмы изучаемой ассоциации. Установлено, что системное воспаление у пациентов с ХСН и РА негативно сказывается на морфофункциональных показателях миокарда, показатели липидограммы, почечной функции, параметров качества жизни. У пациентов с ХСН и РА выявлена более высокая частота проявления факторов декомпенсации сердечной недостаточности.

Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на течение ХСН выявила ассоциации, указывающие на снижение уровня NT-proBNP при приеме метотрексата в группе ХСН и РА, снижение уровня атерогенных фракций липидограммы, улучшение параметров качества жизни и уменьшение выраженности симптомов ХСН у пациентов с РА.

Новым значимым дополнением, предложенным автором диссертации, является разработка алгоритма диагностики риска прогрессирования

сердечной недостаточности у пациентов с РА, включающей не только базовые общепринятые клинические параметры (ЭхоКГ, натрийуретические пептиды и симптомы), а также показатель активности РА – DAS28 и уровень галектина-3.

Такие практические рекомендации, как достижение максимально переносимой дозировки метотрексата, увеличение дозировки статинов и внимание к достижению целевых значений уровня АД в группе пациентов с ХСН и РА могут быть рассмотрены как новые дополнительные рекомендации по ведению пациентов с ХСН и РА.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

Выявленные в группе пациентов с ХСН и РА статистически значимые различия в уровне СКФ, параметров липидограммы, иммуномодулирующих цитокинов (галектин-3, пентраксин-3, интерлейкин-6), показателях качества жизни, а также выявленные ассоциации иммуновоспалительных показателей с параметрами тяжести течения ХСН в группе пациентов с РА могут служить дополнительными данными для лучшего понимания данной коморбидной ассоциации как в научном, так и практическом плане.

Практические рекомендации, а также дополнительные методы диагностики ХСН у пациентов с РА могут быть использованы в практической деятельности для оптимизации индивидуального подхода к противовоспалительной терапии РА у данной группы пациентов, профилактике осложнений и улучшения прогноза.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертационная работа Анкудинова Андрея Сергеевича представляет собой научно-клиническое исследование, выполнена в классическом стиле, состоит из 9 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 326 источников и приложений. Изложена на 265 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована. Главы диссертации

логично построены, дополнены таблицами и графиками, что образует полноценное восприятие материала. Стил ь изложения – научный.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, сформирована ее цель, последовательно изложены задачи диссертационного исследования, положения, выносимы на защиту, информацию об апробации полученных результатов, общую характеристику работы.

Первая глава диссертации (обзор литературы) содержит достаточно современную имеющуюся в литературных источниках информацию по исследуемой теме.

Вторая глава содержит информацию о материалах и методах исследования, детально представлена характеристика обследуемых групп и методика исследования, дизайн и методы статистической обработки. Количество обследуемых пациентов достаточное – 256 (134 пациента с ХСН и РА; 122 пациента с ХСН без РА, группы сопоставимы по возрасту – 60,6 и 59,3 лет; длительности течения ХСН – 6,4 и 6,3 лет соответственно). Проанализирована структура причин хронической сердечной недостаточности: АГ- 8,6%, ИБС – 5,2%, ИБС и АГ – 86,2%, что соответствует российским и мировым эпидемиологическим данным. Проведен сравнительный анализ распределения пациентов по функциональным классам NYHA и стадии ХСН по Василенко-Стражеско, результаты которого не достигли уровня статистической значимости, что также свидетельствует о клинической сопоставимости групп сравнения, а также отдельно анализ симптомов СН: одышка, утомляемость, тахикардия, отеки, набухание шейных вен, гепатомегалия. Проведена оценка уровней систолического и диастолического АД, где показана тенденция к более высокому САД и ДАД в группе больных ХСН и РА (154/80 мм. рт. ст.) в сравнении с группой ХСН без РА (135/71 мм. рт. ст.). Пациенты обеих групп проанализированы по клиническим вариантам РА (серопозитивный, серонегативный, вероятный и недифференцированный), по длительности

(менее и более 6 месяцев, более года и более 2 лет – 85% пациентов, что свидетельствует о выраженном поражении суставов).

Третья глава диссертации посвящена сравнительному анализу стандартных лабораторных клинических данных. Автором проанализированы в обеих группах ключевые параметры общего анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, СОЭ); биохимического анализа с оценкой уровня гликемии (глюкоза, гликозилированный гемоглобин), показателей функции почек (креатинин, СКФ), печени (АСТ и АЛТ) и электролитов (К, Na, Ca). А так же липидный спектр в группе больных ХСН и РА и ХСН без РА, такие как ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА. Проведен анализ серологических и клинических показателей иммуновоспалительного синдрома (АЦЦП, РФ, DAS28, оценка по ВАШ). Для оценки электрофизиологических процессов в работе миокарда автором был проведен сравнительный анализ ЭКГ- параметров, полученных с покое, таких как ЧСС, интервал PQ, комплекс QRS, интервал QT, зубца Т. Данный анализ представляется чрезвычайно важным с точки зрения оценки безопасности принимаемой терапии у пациентов с РА.

Для более детальной оценки возможных отклонений параметров сердечного ритма проведено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой среднесуточной ЧСС, максимальной и минимальной ЧСС, эпизодов НЖЭС и ЖЭС и девиации сегмента ST, где были выявлены статистически значимые различия с более худшими значениями в группе больных ХСН и РА.

В данной главе автором была так же проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда и выявлены статистически значимые различия в соотношении скорости раннего диастолического наполнения и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, а так же скорости трикуспидальной регургитации.

Четвертая глава представлена детальным анализом иммунологических цитокинов, использующихся в диагностике РА, таких как ИЛ-6, ИЛ-10, а также дополнена результатами исследований уровней галектина-3 как

возможного определения уровня фиброзирования миокарда, маркера процессов ремоделирования и прогрессирования дисфункции миокарда при СН и пентраксина-3 как фактора повреждения сосудистой стенки, степени кальцификации и прогрессирования атеросклероза.

В пятой главе диссертации приводится сравнительный анализ показателей качества жизни обследуемых групп пациентов, а том числе в зависимости от типа ХСН по фракции выброса левого желудочка и варианта противовоспалительной терапии РА. Получены статистически значимые различия в таких показателях, как интенсивность боли, ролевое функционирование, обусловленное как общим, так и эмоциональным состоянием. Проанализированы ассоциации выраженности болевых ощущений с параметрами ЭхоКГ и уровнями NT-proBNP в группе пациентов с ХСН и РА.

Шестая глава диссертации посвящена детальной оценки параметров тяжести ХСН у пациентов с РА и без РА в зависимости от уровней галектина-3 и пентраксина-3. Сопоставляя данные литературных источников о диагностических значениях данных маркеров проводится сравнительный анализ параметров ЭхоКГ, симптомов ХСН, а также анализируется концентрация данных цитокинов в зависимости от характера противовоспалительной терапии РА.

В седьмой главе диссертации представлена анализ ассоциаций клинических показателей РА (СРБ, РФ, АЦЦП, DAS28, ВАШ), а также галектина-3 и пентраксина-3 с ЭхоКГ параметрами, уровнем NT-proBNP. Построены регрессионные модели иммуномодулирующих цитокинов и маркеров активности РА с факторами декомпенсации ХСН у пациентов с РА. Проанализированы ассоциации лефлуномида и метотрексата на вышеуказанные параметры течения ХСН. На основании проведенных анализов получены диагностические значения галектина-3 и пентраксина-3, имеющие статистически значимые ассоциации с факторами декомпенсации ХСН у пациентов с РА.

В восьмой главе описан опыт амбулаторного использования ранее найденных диагностических значений галектина-3 и пентраксина-3 с целью выявления риска прогрессирования течения ХСН у пациентов с РА. Приведены клинические примеры достижения стабилизации течения ХСН у пациентов с РА с помощью увеличения недельной дозировки метотрексата и суточной дозировки статинов. Также в данной главе приводятся собственный дополнительный алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности по выявлению и коррекции факторов риска декомпенсации ХСН у пациентов с РА.

Девятая глава посвящена анализу полученных результатов, сопоставлению с современными данными по теме диссертации. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

В качестве дискуссии возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. Какую антигипертензивную и липидснижающую терапию получали пациенты с РА и ХСН и с чем связано, по вашему мнению, не достижение целевых значений АД и ХС ЛПНП?
2. Как вы можете объяснить более выраженное ремоделирование сердца у больных с РА и ХСН, в частности параметры КДР и КСР? И утолщение МЖП до 1,6 см в группе ХСН без РА по сравнению с группой ХСН и РА, где ТМЖП 1,1? Есть ли примеры в литературе? На Ваш взгляд, могут ли параметры контрактильной функции ЛЖ и его размеры служить предикторами прогнозирования течения ХСН и РА и какие практические рекомендации можно дать таким пациентам?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно практических форумах и конгрессах на региональном, федеральном и международном

уровнях. Результаты диссертации представлены в публикациях, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автором диссертации проведен анализ современных научных литературных источников по исследуемой теме, клиническое обследование пациентов, анализ медицинской документации, статистическая обработка полученных данных, внедрение полученных результатов в повседневную практическую деятельность профильных медицинских учреждений, а также в учебную работу ФГБОУ ВО Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России.

Заключение

Диссертация Анкудинова Андрея Сергеевича «Клинико-патогенетические особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне ревматоидного артрита», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований предложены теоретические положения, а также практические рекомендации, которые можно квалифицировать как новое решение современной научно-практической проблемы по диагностике, оценке особенности течения и прогнозированию хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом, что имеет важное социальное значение – а именно внесение существенного вклада в развитие медицины.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов работа соответствует требованиям пункта 9 положения «О порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции от 26 января 2023 года, предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор Анкудинов Андрей Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.04 Внутренние болезни),
профессор, профессор кафедры факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Чернова Анна Александровна

«31» марта 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России); 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7 (391) 220-13-95; rector@krasgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Черновой Анны Александровны

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России



Ермичева Е.В.

31.03.2023.