Размещено на сайте ДГМА в сети internet 19.02.2015 г.

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Алекберовой Земфиры Садуллаевны на диссертационную работу Ганиевой Жаннеты Арслановны «Цитокиновый профиль и уровень сывороточного эндотелина у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04– внутренние болезни.

Актуальность темы

В последнее время пристальное внимание ученых сосредоточено на проблеме кардиоваскулярной патологии при ревматоидном артрите (РА), которая является наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ). Высокая частота сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности у больных РА обусловлена ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. По данным ряда проспективных исследований риск развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной сердечной смерти при РА превышает таковой в популяции в 2 раза. Механизмы, связывающие системное воспаление и ССЗ, до сих пор полностью не выявлены. Необходимо отметить тот факт, что только традиционными факторами риска ССЗ нельзя полностью объяснить наблюдаемую при РА высокую частоту кардиоваскулярной смертности, поскольку у большинства больных развитие сердечно-сосудистых осложнений наблюдается при низком или умеренном риске согласно стратификации традиционных факторов риска. В этой связи особую актуальность приобретают новые исследования, направленные на изучение факторов, участвующих в развитии коморбидной патологии. В качестве последних при РА обсуждаются показатели активности аутоиммунного воспаления.

Несмотря на значительное число научных работ, посвященных проблеме сердечно-сосудистой патологии при РЗ, концепции прогнозирования и

контроля кардиоваскулярного риска у больных РА в достаточной степени не разработаны. Все вышесказанное обусловливает необходимость как можно более ранней диагностики и эффективного контроля кардиоваскулярной патологии при РА. Несомненный интерес представляет изучение кардиопротективных эффектов базисных противовоспалительных препаратов, используемых при РА.

Целью исследования, проведенного автором, явилось изучение про- и противовоспалительной цитокинемии и уровня эндотелина-1 у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца и их динамики на фоне терапии метотрексатом.

Соискателем были определены следующие **задачи** исследования:

1. Проанализировать частоту встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА, у пациентов с сочетанием РА и ишемической болезни сердца и у больных ишемической болезнью сердца.
2. Определить концентрацию цитокинов провоспалительного (интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и противовоспалительного (интерлейкин-10 (ИЛ-10)) действия в сыворотке крови трех вышеназванных групп больных.
3. Исследовать сывороточный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) у больных РА, РА в сочетании с ишемической болезнью сердца и у пациентов с ишемической болезнью сердца.
4. Оценить влияние базисной противовоспалительной терапии (метотрексата) на показатели цитокинового профиля и уровень ЭТ-1 у больных РА и у пациентов с сочетанием РА и ишемической болезни сердца.

Степень достоверности и обоснованности результатов, проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

Работу Ганиевой Ж.А. характеризует научная новизна и нестандартная постановка вопросов. При проведении работы использованы современные высокоинформативные диагностические методики, которые соответствовали по-

ставленной цели и задачам диссертационного исследования. Можно утверждать, что многие положения данной работы обоснованы автором впервые. Это касается изучения влияния метотрексата на профиль интерлейкинов.

Статистическая обработка проводилась в полном соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. Полученные результаты были тщательно проанализированы, обработаны статистически с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0».

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 137 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В **обзоре** литературы нашло отражение состояние изучаемой автором проблемы, а именно участие цитокинов в регуляции и развитии воспаления. Даны современные представления о механизмах формирования кардиоваскулярной патологии при РА, обсуждена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе этих заболеваний. Обзор написан на основании анализа большого количества литературных источников и свидетельствует о глубоком знании автором проблемы.

Во **второй главе** приведена характеристика материала и методов клинического исследования, представлены таблицы и диаграммы по всем изучаемым вопросам. В исследование вошли 128 пациентов, которые были разделены на три группы: 48 больных РА составили первую группу, вторую - 40 пациентов с сочетанием РА и ишемической болезни сердца и третью - 40 больных ишемической болезнью сердца. У всех больных, кроме общепринятых стандартных исследований, были определены факторы риска ССЗ, содержание цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10), а также уровень эндотелина-1 в сыворотке крови. У 88 пациентов, которые в дальнейшем получали базисную терапию (метотрексат) были выполнены исследования до начала лечения и в динамике через 3 месяца.

В **3 главе** изложены основные результаты диссертационной работы. Следует отметить четко продуманный дизайн исследования. Адекватно сформиро-

ванные три группы больных позволили автору продемонстрировать ряд важных положений: 1) у больных РА с и без ССЗ имеет место дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов; 2) в процессе лечения метотрексатом прослеживается, в определенной степени, восстановление цитокинового профиля. Эти данные могут стать основанием для проведения аналогичного исследования на фоне применения других препаратов, например, ингибиторов ФНО-альфа у больных РА. Важный фрагмент в рецензируемой работе – изучение эндотелиальной функции у больных РА с проявлениями ишемической болезни. Результаты исследования показали достоверное повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови всех трех исследуемых групп пациентов по сравнению с контрольными лицами. Работ, аналогичных рецензируемой, где уровень эндотелина-1 изучался с учетом серологического варианта РА и степени активности РА крайне мало.

В **заключении** дан подробный анализ полученных результатов и их оценка диссертантом с учетом литературных источников.

Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Библиографический указатель включает 251 источник современной литературы по теме диссертации.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что объем клинических исследований и наблюдений, теоретических предпосылок является достаточным для обоснования достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании наряду с традиционными факторами риска ССЗ впервые рассмотрена роль ИЛ-6 и ИЛ-10 в механизме прогрессирования атеросклероза у больных РА. Увеличение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови больных РА и у пациентов с сочетанием РА и ишемической болезни сердца, коррелирующее с активностью воспалительного процесса, может свидетельствовать о прогрессировании стенокардии напряжения. Корригирующее

действие метотрексата на цитокиновый статус и уровень эндотелина-1 может стать основой для нового направления исследований на стыке ревматологии и кардиологии.

Практическая значимость результатов исследования

Диссертантом показано, что, наряду с хорошо известными факторами риска ССЗ. определение цитокинового профиля и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови может быть использовано для косвенной оценки степени эндотелиальной дисфункции сосудов у больных РА, а также для оценки эффективности проводимой противовоспалительной терапии. Достоверные связи между уровнем эндотелина-1 и показателями активности РА свидетельствуют об иммуновоспалительном механизме эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, позволит оптимизировать патогенетическое лечение данной категории больных.

Внедрение проведенных исследований в практику.

Итоговые материалы диссертационного исследования внедрены и используются в работе ревматологического и кардиологических отделений ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» (г. Махачкала), в научной работе и педагогическом процессе на кафедре госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Полнота публикаций результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 - в журнале, рекомендованном ВАК МНО РФ: «Медицинский вестник Северного Кавказа» - 2013. - № 2(8). - С.74-75; «Медицинский вестник Северного Кавказа» - 2014. - № 1(9). - С.49-51.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения, выводы и практические рекомендации изложены в автореферате и отражают содержание диссертации. Автореферат написан хорошим научным языком и легко читается.

Принципиальных замечаний к рассматриваемой научной работе нет.

В порядке дискуссии хотелось бы услышать точку зрения диссертанта на понятия «коморбидность» и «осложнение» при РА. Были ли случаи, когда имела место полиморбидность?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ганиевой Ж. А. «Цитокиновый профиль и уровень сывороточного эндотелина-1 у больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца», выполненная под руководством д.м.н., профессора С.Н. Маммаева, является завершенным научно-квалификационным трудом. Автором обоснована целесообразность и эффективность использования в практической деятельности новых методов для оценки изменений, происходящих в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом, а также возможности их коррекции.

Актуальность темы, уровень научного исследования, научная новизна и объем выполненных исследований, выводы и практические рекомендации позволяют считать, что диссертационная работа Ганиевой Ж.А. полностью отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, соответствует специальности 14.01.04 – «внутренние болезни». Автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:
Ведущий научный сотрудник лаборатории
системных ревматических заболеваний
с группой гемореологических нарушений

ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой,
д.м.н., профессор З.С. Алекберова

Данные организации: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34 А
E-mail: zalekberova@inbox.ru
Телефон: 8-903-193-3803

10.02.2015

Подпись З.С. Алекберовой
ЗАВЕРЯЮ.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А.Насоновой»
Д.м.н. В.Н. Амирджанова
10.02.2015