

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И.Евдокимова
Минздрава России
кандидат исторических наук
Е.А. Вольская



«-----» 2018г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Аллы Александровны Годзенко «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Актуальность темы исследования

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой частое социально значимое ревматическое заболевание, которое поражает людей молодого возраста и характеризуется хроническим прогрессирующим течением. АС требует постоянного многолетнего приема лекарственных препаратов, в том числе дорогостоящих. Хорошо известно, что течение болезни может сопровождаться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов — внескелетными проявлениями, к которым относятся поражение глаз, сердца, кишечника, кожи, почек. Внескелетные проявления

выявляются при АС с высокой частотой - почти у 42% больных АС и могут быть причиной инвалидизации пациентов.

До настоящего времени многие вопросы, связанные с диагностикой и лечением внескелетных проявлений, остаются нерешёнными. Так, не разработаны критерии и дефиниции внескелетных проявлений, что позволило бы их отграничить от осложнений и коморбидных состояний. Это влечёт разногласия и противоречия в постановке диагноза АС и других СпА, в частности, при сочетании АС с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) или псориазом.

Большой интерес на протяжении многих лет представляет проблема увеита, который традиционно считается самым частым и клинически значимым внескелетным проявлением у больных АС. Предметом активного исследования были вопросы иммунопатогенеза увеита, роль определённых провоспалительных цитокинов в развитии глазного воспаления, ассоциация увеита с различными генами главного комплекса гистосовместимости (HLA). Тем не менее, многие аспекты, связанные с природой и течением увеита, его взаимоотношений с поражением опорно-двигательного аппарата и других органов, подходы к лечению недостаточно освещены в исследованиях и требуют дальнейшей разработки. Для практического здравоохранения важно определение значимости правильной оценки увеита для ранней диагностики АС, возможных исходов увеита и предотвращение осложнений, влияющих на зрение. Известно, что увеит может за много лет предшествовать первым проявлениям АС или дебютировать на фоне малосимптомно протекающего АС. Для ранней диагностики АС указание на увеит в анамнезе особенно важно при слабо выраженной боли в спине и отсутствии лабораторных признаков воспаления.

Недостаточно внимания уделялось поражению сердца и аорты при АС, которое так же, как и увеит может быть ведущим клиническим синдромом у больных АС. Имеющиеся в литературе сведения о частоте встречаемости и клиническом значении этих изменений противоречивы. Нередко поражение сердца характеризуется как редкое и «доброкачественное» проявление АС. В

отечественной литературе имеются отдельные публикации, посвященные поражению клапанов сердца и аорты при АС. Несомненно, дальнейшего изучения требуют вопросы клинической значимости, течения и прогноза кардиальных поражений у больных АС, которые возможно разрешить при длительном наблюдении и комплексном обследовании большой группы больных АС.

Поражение кишечника, кожи, почек при АС также влияют на течение, исход и тактику лечения болезни: пациентам с ВЗК или нефритом следует ограничивать назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ввиду их нефротоксичности и негативного воздействия на слизистую кишечника. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по-разному влияют на спондилит, увеит, ВЗК, псориаз. Таким образом, именно внескелетные проявления могут определять выбор препарата у больных АС.

Предметом дискуссий является вопрос корреляции течения внескелетных проявлений с воспалительной активностью АС и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата, что является свидетельством его недостаточной проработанности. Таким образом, проблемы своевременного выявления, правильной оценки течения и тяжести внескелетных проявлений, их взаимоотношения с другими проявлениями и общей активностью АС, а также определение подходов к ведению пациентов с внескелетными проявлениями имеют важное значение для практической медицины и определяют актуальность темы данного диссертационного исследования.

Научная и практическая значимость результатов

Научная значимость диссертационной работы Годзенко А.А. заключается в систематизации представлений о внескелетных проявлениях и формировании концепции внескелетных проявлений как самостоятельного фактора, определяющего течение и прогноз АС. В работе выделены 5 основных вариантов внескелетных проявлений: поражение глаз (увеит), сердца (повреждение аорты и клапанов, нарушение проводимости), кожи

(псориаз), кишечника, почек. На основании анализа данных литературы и собственных результатов, характеризующих клинические особенности, автором дано определение внескелетных проявлений, а также обозначены критерии, по которым следует отличать внескелетные проявления от других синдромов, сопровождающих АС.

Важное научное значение имеет генетическое исследование, выполненное автором на большой группе больных российской популяции. У пациентов с передним увеитом проведено исследование антигенов гистосовместимости (HLA) I класса, которое позволило оценить вклад этих генетических факторов в развитие увеита, а также продемонстрировать определяющую роль антигена HLA-B27 в патогенезе увеита и АС.

Тщательный анализ клинических проявлений заболевания позволил обосновать диагностический подход в случаях сочетания АС с ВЗК и псориазом, что позволяет стандартизировать диагностику, обследование и тактику лечения больных АС с вовлечением других органов.

Впервые в данной работе представлено детальное описание патологии аорты и клапанов сердца у больных АС, показано частое повреждение этих структур вследствие генерализованного воспалительного процесса при АС, что способствует их своевременному выявлению и коррекции. Впервые при АС выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с целью визуализации активного воспаления в аорте и показаны возможности этого исследования для диагностики аортита при АС.

Выявленные в работе взаимосвязи внескелетных проявлений и других клинических параметров АС, а также корреляции внескелетных проявлений с параметрами воспалительной активности характеризуют внескелетные проявления как часть системного воспалительного процесса и самостоятельный фактор, утяжеляющий прогноз.

Несомненна практическая значимость работы, результаты которой помогут ревматологам и врачам других специальностей в процессе комплексного обследования и лечения пациентов с АС. Знание внескелетных проявлений,

свойственных АС, способствует улучшению диагностики и позволяет установить диагноз болезни на ранней стадии, в случаях с малосимптомным течением спондилита. При этом определение АС как системного воспалительного заболевания заставляет уделять необходимое внимание не только патологии опорно-двигательного аппарата, но и прицельно выявлять поражение глаз, сердца, кожи, кишечника, почек, а также вырабатывать тактику лечения с учетом наличия и тяжести внескелетных проявлений.

Важное значение для практических врачей имеет разработанный автором алгоритм диагностики АС и других СпА на основании клинической оценки увеита. Данный алгоритм позволяет только исходя из особенностей локализации и течения увеита, без учёта лабораторных и инструментальных данных, выделить категорию пациентов, у которых увеит может быть манифестным признаком АС. Полезен для врачей также представленный в данной работе алгоритм лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, который удобен для использования офтальмологами и ревматологами в процессе ведения больных АС с рецидивирующим увеитом. В работе обосновано назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) пациентам с часто рецидивирующим глазным воспалением, которые достоверно снижают частоту обострений увеита. В процессе разработки схемы лечения увеита при АС показаны возможности не только ингибиторов ФНО α , но и других препаратов: НПВП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и их место в лечении увеита.

Перспективная оценка поражения аорты и клапанов сердца, выполненная в диссертации, демонстрирует прогрессирование этих изменений и обосновывает необходимость постоянного наблюдения за состоянием структур сердца при АС путем проведения регулярного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования. Выявленные в работе факторы риска прогрессирования позволяют выделить категорию пациентов с вероятностью развития пороков сердца и, соответственно, потребностью в

своевременном активном противовоспалительном лечении, в том числе, с применением ГИБП, при тщательном мониторинговании состояния.

Знание особенностей внескелетных проявлений АС важно как для ревматологов, так и для врачей других специальностей. Ранняя диагностика, динамическое наблюдение и правильное лечение глазной, сердечно-сосудистой и другой органной патологии помогут предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз заболевания. С другой стороны, для офтальмологов, терапевтов, кардиологов и других специалистов важно своевременно направлять пациентов к ревматологам при выявлении симптомов, которые могут быть признаками внескелетных проявлений АС.

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

Достоверность результатов обоснована, прежде всего, большой выборкой пациентов: в исследование включено 651 человек, среди которых были пациенты как с достоверным АС, так и с разными формами увеитов. Такое количество пациентов позволило провести качественный анализ и сделать корректные выводы. Обследование пациентов проводилось с использованием современных методов лабораторного и инструментального исследования. В работе использованы адекватные современные методы диагностики АС, а также поражения глаз, сердца и другой патологии. Оценка воспалительной активности АС, оценка тяжести внескелетных проявлений выполнена с применением валидированных опросников оценки активности и тяжести болезни.

Специализированные исследования и консультации проведены с участием ведущих высококвалифицированных специалистов: офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждениях России: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Обработка данных проведена с использованием адекватных методов статистического анализа. Все результаты сопоставлены между группами пациентов с оценкой достоверности различий и корреляций. Для определения связей, определяющих связь увеита и СпА, а также прогрессирование изменений аорты и клапанов сердца выполнен одномерный логистический анализ с вычислением отношения шансов.

Иммуногенетическое исследование проведено на большой группе больных передним увеитом, при сравнении 2 групп пациентов с большой группой контроля российской популяции.

Все результаты исследования подробно проиллюстрированы клиническими примерами из собственной практики, оригинальными фотографиями и рисунками, что подчеркивает личный вклад автора в реализацию работы. Всего в диссертации 35 рисунков и 15 клинических примеров.

Все выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты исследования. Диссертационная работа хорошо структурирована, все разделы работы логически связаны между собой, соответствуют задачам исследования и усиливают доказательную базу выводов.

Практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют потребностям практической медицины и доступны для внедрения в практику.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, представляет всю необходимую информацию, а также основные положения и выводы диссертации.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертации Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» вносят

существенный вклад в развитие ревматологии. В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором сформулирован принципиально новый научно-обоснованный подход в ревматологии, рассматривающий АС как системное воспалительное заболевание, с вовлечением в патологический процесс как суставов и осевого скелета, так и других органов. Продемонстрирована высокая частота внескелетных проявлений при АС: у 48% пациентов за время болезни наблюдалось какое-либо из внескелетных проявлений. Особый акцент сделан на наиболее частых внескелетных проявлениях – увеите и поражении структур сердца. Всесторонне проработана проблема увеита при АС, включая клиническую характеристику, осложнения, подходы к лечению. Подчёркнуто, что рецидивирующее течение увеита является основным фактором неблагоприятного зрительного прогноза у больных АС с увеитом.

Автором разработаны и внедрены оригинальные алгоритмы диагностики СпА и лечения увеита при АС. Алгоритм выявления СпА на основании клинической оценки увеита способствует своевременному выявлению АС с разными вариантами течения, в том числе, в случаях дебюта болезни с рецидивирующего увеита. Алгоритм лечения увеита при АС основан на дифференцированном подходе к пациентам в зависимости от частоты рецидивов увеита и позволяет при своевременном назначении активной противовоспалительной терапии предотвратить серьёзные осложнения.

АС впервые представлен как заболевание с частым поражением сердца – до 41,2%, включая серьёзные повреждения аорты и клапанов и нарушения проводимости. Результаты многолетнего наблюдения за большой группой больных АС позволили охарактеризовать В27-ассоциированный кардиологический синдром, свойственный АС, включающий локализованное поражение основания аорты и зоны аорто-митрального соединения, дилатацию аорты с аортальной регургитацией, формирование гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump), утолщение аортального/митрального клапанов,

частое сочетание с нарушением проводимости. Продемонстрированы возможности ПЭТ как диагностического метода для выявления активного аортита при АС. Результаты работы характеризуют поражение аорты и клапанов сердца как частый, прогрессирующий компонент заболевания и открывают перспективы для дальнейшего изучения кардиальных проявлений АС.

В диссертационной работе внескелетные проявления представлены в тесной взаимосвязи между собой и с другими проявлениями АС, в том числе, с показателями воспалительной активности. Показано, то при наличии у пациента какого-либо из внескелетных проявлений, возрастает риск развития других внесуставных поражений, что подчёркивает генерализованный характер воспалительного процесса. Определение системного характера воспаления при АС имеет важное значение для понимания патогенетических механизмов развития заболевания и выделения разных клинических вариантов АС, что позволяет наряду с совершенствованием ранней диагностики повысить эффективность лечения АС и улучшить прогноз пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертации Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» рекомендовано использовать в работе ревматологических отделений при ведении пациентов с различными вариантами течения АС, а также в работе отделений офтальмологии при лечении пациентов с В27-ассоциированными увеитами. Помимо внедрения в клиническую практику, результаты исследования рекомендовано внедрить в процесс обучения студентов на кафедрах ревматологии, терапии, общей врачебной практики медицинских высших учебных заведений, а также на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

В настоящее время результаты работы активно используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с АС, в том числе, алгоритмы ранней диагностики АС на основании клинической оценки увеита, алгоритм лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, принципы обследования и наблюдения больных АС с поражением сердца, подходы к постановке диагноза у больных АС с ВЗК и псориазом. Методика ранней диагностики спондилоартрита на основании клинической оценки увеита, алгоритм противорецидивного лечения увеита используются офтальмологами и внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Результаты анализа клинических проявлений, течения и лечения увеита легли в основу анкеты для выявления увеита у пациентов с АС, размещенной на сайте «Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева». Материалы работы внедрены в процесс обучения слушателей циклов последипломного образования кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в разделах «Воспалительные заболевания суставов и позвоночника», «Дифференциальная диагностика заболеваний суставов», «Лечение ревматических заболеваний».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты работы доложены и обсуждены на основных российских и ряде зарубежных научно-практических конференций, где они были представлены в виде устных и постерных докладов.

По материалам работы опубликовано 45 печатных работ, в том числе 17 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Материалы работы использованы в написании главы «Анкилозирующий спондилит» в руководстве «Ревматология. Клинические лекции» под редакцией В. В. Бадюкина (Москва: Литтерра, 2012г.). Издана монография «Увеит в практике ревматолога» (LAMBERT Academic Publishing, 2012г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Бадюкина Владимира Васильевича, является законченной научно-квалификационной работой. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением 12 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335, в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Отзыв о диссертационной работе Годзенко А.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Присутствовало на заседании 20 человек, в том числе 19 человек, имеющих ученую степень. Результаты голосования: в голосовании принимали участие 20 человек, из них «за» - 20 человек, «против» - 0, «воздержалось» - 0.

Протокол № 25 от 14 ноября 2018 года.

Диссертация рекомендуется к защите по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Отзыв составлен заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им.

А.И. Евдокимова Минздрава России, заслуженным деятелем науки РФ, профессором, доктором медицинских наук Аркадием Львовичем Вёрткиным.

Заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии
и скорой медицинской помощи

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ,
профессор, доктор медицинских наук

А.Л.Вёрткин

127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1.

Тел. 8 (495) 609-67-00 e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись А.Л. Вёрткина заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук

Ю.А.Васюк

