

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Заводовского Бориса Валерьевича на диссертационную работу Годзенко Аллы Александровны на тему «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника течения, прогноз», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно - исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 – Ревматология

### Актуальность исследования

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое воспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета, частым поражением периферических суставов и энтезисов, а также вовлечением других органов. Распространенность АС составляет 0,1- 1,6% среди взрослого населения, а экономические последствия заболевания как для самого пациента, так и для общества в целом сопоставимы с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями.

АС характеризуется развитием в молодом возрасте, хроническим прогрессирующим течением, нарушением функции позвоночника и суставов верхних и нижних конечностей, ограничением трудоспособности у значительной части больных, что обуславливает его социальную значимость .

При этом причиной утраты или снижения трудоспособности может быть не только снижение функциональной способности скелета, но и нарушения со стороны других органов – так называемые внескелетные проявления (ВП), к которым относятся поражение глаз, сердца, кожи, кишечника, почек. ВП вносят существенный вклад в течение и трудовой прогноз пациентов с АС. Известно, что среди неработающих больных АС значительную долю составляют пациенты с увеитом. Социальная значимость АС связана также с необходимостью длительного приема лекарственных препаратов, в том числе дорогостоящих. При этом увеит является самостоятельным показанием к назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Поражение сердца, почек, кишечника также влияют на течение АС, требуют коррекции лечения , назначения системных глюкокортикоидов (ГК) и ГИБП.

В настоящее время сохраняется немало теоретических и практических вопросов, связанных с ВП АС. Отсутствует общепринятая дефиниция и

классификация ВП, что приводит к противоречиям в оценке частоты отдельных ВП, а также затрудняет постановку диагноза АС и других СпА.

Недостаточно освещены в литературе многие аспекты, касающиеся природы и течения увеита, его взаимоотношений с поражением опорно-двигательного аппарата и других органов, принципы лечения и мониторинга пациентов с увеитом.

Поражению структур сердца при АС посвящались единичные исследования. При этом серьёзность повреждения аорты и клапанов сердца при АС недооценивалась. Недостаточно внимания уделялось раннему выявлению, клинико-инструментальной оценке изменений со стороны сердца, их взаимоотношению с общей активностью АС.

Немало противоречий существует до настоящего времени в отношении других ВП – псориаза, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), нефрита. Отсутствует единый диагностический подход к пациентам с сочетанием спондилита с псориазом или ВЗК. С другой стороны, такие пациенты требуют особого терапевтического подхода: ограничения назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих нефротоксичностью и патологическим воздействием на слизистую кишечника, а ГИБП могут по-разному воздействовать на спондилит, псориаз, ВЗК.

Таким образом, избранная автором тема исследования, посвященная особенностям киники и течения вариантов АС с ВП, является своевременной и актуальной.

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

Исследование проведено на большом количестве пациентов с применением современных методов обследования. Статистическая обработка данных выполнена корректно, с использованием адекватных статистических методик. К обследованию пациентов привлекались специалисты ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждений Российской Федерации, в том числе, для пациентов с увеитом - ФГБНУ НИИ глазных болезней.

Цель и задачи исследования чётко сформулированы и обоснованы, анализ полученных результатов проведён аргументированно и корректно, результаты сопоставлены с данными литературы, представлены в



достаточном количестве публикаций, что обуславливает достоверность положений диссертации.

Научная новизна работы подтверждается приоритетным детальным описанием, классификацией, определением частоты и тяжести ВП у больных АС, что позволило подтвердить генерализованный характер воспаления при АС и определить АС как системное воспалительное заболевание.

Впервые привлечено большое внимание к вопросам течения и исходов увеита у больных АС. Выполнена оценка влияния частоты рецидивов увеита на развитие осложнений, влияющих на зрение. Впервые в России выполнено сравнительное генетическое исследование HLA I класса при переднем увеите, продемонстрировано диагностическое значение увеита для раннего выявления АС.

Также большое внимание уделено вопросам лечения увеита при АС, в том числе, с применением ГИБП, что в предшествующих работах не было достаточно отражено.

Автором впервые выполнена оценка поражения структур сердца при АС. Продемонстрирована их эволюция и клиническое значение для течения и прогноза АС. Проспективное наблюдение позволило продемонстрировать прогрессирование поражения аорты и клапанов сердца при АС и развитие пороков сердца у части пациентов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), выполненная в этой работе впервые у пациентов с АС, позволила не только визуализировать активное воспаление в аорте, но и показать возможность этого метода для оценки эффективности лечения аортита при АС.

Автором работы впервые показано, что ВП у больных АС являются самостоятельными критериями тяжести болезни, которые требуют пристального наблюдения, динамической оценки и коррекции терапии.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику**

Теоретическую значимость характеризует представленная в работе дефиниция и классификация ВП, свойственных АС. Автором выделены 5 основных вариантов ВП, обозначены критерии, разграничивающие ВП и других синдромы, которые могут наблюдаться при АС. Тщательная клиническая оценка пациентов позволила выработать диагностический подход при сочетаниях АС с ВЗК и псориазом, трактовка которых до настоящего времени разнородна. Проведённое генетическое исследование

большой группы больных передними увеитами российской популяции позволяет оценить влияние антигенов HLA I класса на развитие увеита и АС и подтвердить приоритетную роль В27-антигена в патогенезе этих заболеваний.

Практическая значимость работы подтверждается использованием её результатов ревматологами при обследовании и лечении пациентов с АС в медицинских учреждениях: внедрены методы обследования, выявляющие не только поражение позвоночника и суставов, но и других органов. Целенаправленное выявление воспалительных процессов глаз, структур сердца, кишечника, кожи, почек у больных АС позволяет выработать дифференцированную лечебную стратегию с учетом наличия и тяжести ВП, что помогает предотвратить осложнения и улучшить прогноз у больных АС. Автором разработаны алгоритмы диагностики АС на основании клинической оценки увеита, лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, которые доступны для использования врачами в повседневной практике.

Автором представлена и впервые детально охарактеризована патология аорты и клапанов сердца при АС, показана их взаимосвязь с нарушением сердечной проводимости. Важное значение для клинической практики имеет проспективная оценка поражения аорты и клапанов сердца. Полученные результаты обосновывают необходимость динамического наблюдения за состоянием структур сердца при АС, регулярного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследований.

Для врачей разных специальностей, в первую очередь, офтальмологов, терапевтов, кардиологов, важно знание основных особенностей ВП АС. Это позволит своевременно направлять пациентов к ревматологам для выявления АС и назначения активной противовоспалительной терапии.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Результаты работы достаточно и полно освещены в научной печати. По материалам работы автором опубликовано 45 печатных работ, в том числе 17 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

Материалы данной работы использованы в написании главы «Анкилозирующий спондилит» в руководстве «Ревматология. Клинические лекции» под редакцией В. В. Бадюкина (Москва: Литтерра, 2012). Издана



монография «Увеит в практике ревматолога»  
(LAMBERT AcademicPublishing, 2012).

### **Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования**

Диссертация изложена на 251 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материала и методов исследования, собственных результатов, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 369 источников, из них 39 на русском и 330 на иностранных языках, 5 приложений. Текст диссертации иллюстрирован 35 таблицами, 47 рисунками, 15 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цели и задачи исследования сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Проведён всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, которое включало основную часть (452 пациента с АС, которым проведён комплексный анализ ВП) и 2 дополнительных исследования (подисследования), в которые включались пациенты с разными формами увеитов для изучения значимости увеита в ранней диагностике АС и генетического исследования переднего увеита.

Сформированные группы пациентов подробно охарактеризованы, представлены критерии включения и исключения в исследование.

Методы обследования пациентов, включая клиническую оценку, инструментальные, лабораторные методики тщательно спланированы для каждой группы пациентов.

Представлены использованные в работе статистические методы обработки полученных данных.

В данной главе автором определены клинические проявления болезни, которые отнесены к ВП и подверглись дальнейшему анализу, а также приведены поражения различных органов и систем, которые, по мнению исследователя, не следует учитывать в качестве ВП вследствие их принадлежности к сопутствующей патологии и отсутствия патогенетической

связи с основным заболеванием. Представлены критерии оценки тяжести ВП и структура ВП АС, демонстрирующая высокую частоту ВП и преобладание увеита и поражения сердца.

Глава 3 разделена на 3 подглавы, первые 2 из которых посвящены соответственно увеиту и поражению сердца, 3-я – проявлениям, которые наблюдались реже: ВЗК, псориазу, нефриту.

Выполнена детальная характеристика клинических проявлений и течения увеита у больных АС, показана высокая частота осложнений увеита, обусловленная его рецидивирующим течением. Дана сравнительная оценка различных противовоспалительных препаратов для противорецидивного лечения увеита при АС, включая сульфасалазин, НПВП, ГИБП. Представлен разработанный автором алгоритм лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений.

Анализ клинических проявлений увеита у 105 пациентов с разными формами увеитов позволил определить особенности, способствующие выявлению АС и других СпА и разработать алгоритм диагностики СпА на основании клинической оценки увеита.

На большой группе пациентов с передним увеитом выполнено генетическое исследование HLA- антигенов I класса. Результаты анализа распределения HLA- антигенов подтвердили тесную ассоциацию HLA-B27 и с АС, и с передним увеитом в российской популяции.

В разделе, посвящённом поражению сердца, охарактеризованы особенности поражения сердца при АС, показано частое вовлечение структур сердца в патологический процесс при АС, возможность относительно раннего и тяжелого поражения клапанов и корня аорты. Автором отдельно описаны 9 пациентов, которым было выполнено протезирование клапанов; 5 выполнена имплантация ЭКС в связи с полной поперечной блокадой.

Проспективное исследование группы больных АС продемонстрировало прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60,0%), что доказывает необходимость тщательного мониторинга состояния структур сердца при АС.

Отдельно представлена характеристика групп больных с ВЗК, псориазом, нефритом. Показано, что эти пациенты отличались высокой воспалительной активностью, определяемой по уровню индекса BASDAI и лабораторным параметрам, частой потребностью в назначении ГИБП и ГК, наличием других ВП.



Автором выполнена оценка взаимосвязи ВП и их связи с другими клиническими параметрами заболевания. Показано, что у больных АС, имеющих ВП, достоверно чаще в сравнении с больными без ВП выявляется артрит периферических суставов. Наличие ВП у больных АС ассоциировалось с достоверно более частым назначением ГИБП и ГК, что отражает активность и тяжесть заболевания. Не менее 30% всех ВП у больных АС характеризовались тяжелым течением с нарушением зрения, функции сердца, почек, кишечника, что свидетельствует о клинической значимости ВП и их влиянии на прогноз болезни.

Обсуждение результатов исследования написано логично и аргументировано, представляет собой 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 диссертации, вытекают из результатов исследования. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Работа хорошо иллюстрирована клиническими примерами из собственной клинической практики, данными офтальмоскопии, Эхо-КГ. Представлена ПЭТ пациента с аортитом.

#### **Замечания и вопросы**

*В процессе ознакомления с диссертацией возникло замечание:*

- 1. Для изучения прогноза АС с внескелетными проявлениями автор изучал клинические и лабораторные показатели пациентов на момент обследования и показал, что данная форма АС протекает тяжелее. Хотелось бы, чтобы изучение прогноза было проведено и по исходам заболевания (инвалидность, смерть, потеря зрения и т.д.) с выделением факторов неблагоприятного прогноза АС с внесуставными проявлениями.*

*Замечание носит не принципиальный характер и не снижает общий высокий уровень исследования.*

## Заключение

Таким образом, диссертация Годзенко Аллы Александровны на тему «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника течение, прогноз», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Бадюкина Владимира Васильевича, является законченной научно - квалификационной работой, посвященной решению крупной научной проблемы диагностики и лечения анкилозирующего спондилита, базирующейся на принципах персонифицированного подхода и динамического мониторинга, что позволяет снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить прогноз болезни.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым 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».

26.10.2018г.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора института по научной работе,  
руководитель лаборатории методов лечения  
и профилактики заболеваний суставов  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения "Научно-исследовательский  
институт клинической и экспериментальной  
ревматологии имени А.Б.Зборовского



Б.В.Заводовский  
400138 г. Волгоград,  
ул. им. Землячки 76,  
ФГБНУ «НИИ КиЭР  
им. А.Б.Зборовского»  
тел +7(8442)789098



Подпись Б.В.Заводовского заверяю

*Е.А.Мозговая* секретарь

*ФГБНУ 'НИИ КиЭР им. А.Б.Зборовского''*

*Е.А.Мозговая (Е.А.Мозговая)*