

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежды Александровны на диссертационную работу Годзенко Аллы Александровны на тему «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника течение, 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) относится к заболеваниям с чрезвычайно гетерогенным фенотипом: от изолированного аксиального поражения до вовлечения наряду с позвоночником, суставами и энтезисами глаз, кожи, внутренних органов. Частое развитие внескелетных проявлений является одной из ключевых особенностей АС, как и других заболеваний из группы спондилоартритов (СпА).

Несмотря на признание большинством ревматологов важности проблемы внескелетных проявлений АС, остаётся много нерешённых вопросов, касающихся их дефиниций, классификации, клинической и прогностической значимости: коррелируют ли внескелетные проявления с другими параметрами АС, в том числе, с поражением периферических и тазобедренных суставов, энтезисов; связаны ли они с показателями воспалительной активности, структурным прогрессированием, функциональными нарушениями?

В отношении отдельных внескелетных проявлений, например, увеита, поражения сердца преобладает мнение о «доброкачественном» течении этих

изменений, редком развитии осложнений и не зависящем от поражения скелета течении.

Недостаточно внимания уделялось патологии почек при АС, а также взаимоотношениям спондилита с псориазом и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК).

Недостаточно разработаны вопросы лечения увеита при АС, а также раннего выявления и клинико-инструментальной оценки изменений со стороны сердца.

Тем не менее, внескелетные проявления являются важным компонентом системного воспалительного процесса при АС. Воспаление глаз может быть первым проявлением АС, требующим пристального внимания для своевременной диагностики АС. Тяжесть течения болезни может быть обусловлена не только поражением скелета, но и патологией аорты и клапанов сердца, поражением кишечника или почек. Эти процессы, наряду со спондилитом и артритом, влияют на выбор терапии, трудовой и общий прогноз болезни, определяют потребность в назначении системных глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Таким образом, нерешённые вопросы диагностики и лечения внескелетных проявлений определяют актуальность данной работы.

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

В исследование включено большое количество пациентов - 651 человек, среди которых было 452 пациента с достоверным АС, а также пациенты с разными формами увеитов. Такая большая группа больных позволила получить достоверные результаты исследования. В работе использовались современные методы обследования, в том числе,

клиническая оценка с применением валидированных индексов активности, иммуногенетический анализ, специализированные инструментальные методы. Для статистической обработки данных применялись адекватные методы статистики, продемонстрировавшие достоверность полученных данных.

Цель и задачи исследования соответствуют названию работы, обоснованы и чётко сформулированы. Результаты работы полностью представлены в публикациях. Анализ полученных результатов проведён детально и убедительно, что демонстрирует достоверность положений диссертации.

В данной работе впервые выполнено развёрнутое описание внескелетных проявлений АС, дано их определение, классификация, оценка их частоты и тяжести, что демонстрирует научную новизну исследования. Высокая частота внескелетных проявлений характеризует АС как системное воспалительное заболевание с поражением наряду с опорно-двигательным аппаратом других органов.

Впервые всесторонне разработаны вопросы клинической оценки увеита при АС с характеристикой его осложнений, диагностической значимости, генетических ассоциаций; дано сравнение разных методов лечения увеита при АС. Впервые в России выполнено сравнение эффективности 3 ГИБП для противорецидивного лечения увеита при АС.

В работе тщательно проанализированы особенности поражения сердца при АС с проспективной оценкой эхокардиографических изменений. Впервые продемонстрирована эволюция повреждения аорты и клапанов сердца, их прогрессирование у большинства пациентов и клиническое значение для течения и прогноза АС.

Впервые при АС выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), что позволило визуализировать воспалительный процесс в аорте и подтвердить диагноз аортита у пациентов с АС.

Внескелетные проявления у больных АС в данной работе показаны как значимые взаимосвязанные проявления болезни, нередко коррелирующие с параметрами воспалительной активности и тяжести АС и требующие пристального внимания со стороны разных специалистов.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Результаты работы способствуют улучшению диагностики и лечения АС с разными вариантами течения. Важное практическое значение имеет разработанная автором концепция ранней диагностики АС с учётом клинических проявлений увеита, в основе которой лежит глубокий анализ клинических особенностей увеита при АС. Представленная в работе характеристика осложнений увеита и их связь с частотой обострений обосновывает необходимость его своевременного активного лечения совместно офтальмологами и ревматологами.

В работе выполнена оценка влияния различных препаратов на частоту обострений увеита; продемонстрирована эффективность сульфасалазина и 3 ГИБП. Эти результаты позволяют разработать персонифицированный подход к лечению больных АС с увеитом с учётом частоты обострений и объединить усилия ревматологов и офтальмологов для лечения увеита при АС.

Разработанные автором алгоритмы диагностики АС на основании клинической оценки увеита, дифференцированного лечения увеита при АС в зависимости от частоты рецидивов используются ревматологами в реальной клинической практике.

Не менее важное значение для практикующих врачей имеют данные, полученные в результате исследования поражения сердца при АС. Показано, что при АС могут формироваться пороки сердца, нарушения

проводимости, требующие хирургической коррекции. Проспективная оценка изменений аорты и клапанов сердца у больных АС продемонстрировала прогрессирование патологического процесса в этих структурах, которое коррелирует с воспалительной активностью. Полученные данные обосновывают, с одной стороны, необходимость динамического наблюдения за состоянием структур сердца при АС, и с другой – активного выявления малосимптомных признаков поражения позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у пациентов с впервые выявленным аортальным пороком сердца или атриовентрикулярной блокадой, поскольку эти изменения, наряду с другими причинами, могут быть обусловлены АС или другими СпА.

Результаты исследования подтверждают представления об АС как системном воспалительном заболевании, лечение которого требует совместных усилий врачей разных специальностей. Знание клинических особенностей внескелетных проявлений АС способствует своевременной диагностике болезни в случаях её дебюта с воспаления глаз, кишечника при малосимптомном поражении позвоночника.

В работе систематизированы представления о внескелетных проявлениях, свойственных АС, что демонстрирует теоретическую значимость исследования. Рассматриваются 5 основных вариантов внескелетных проявлений, представлена частота каждого из них. Автором впервые дано определение понятия «внескелетное проявление», что позволяет отграничить внескелетные проявления от осложнений и коморбидных состояний.

В работе проведено генетическое исследование большой группы больных передними увеитами, с типированием аллелей 3 локусов HLA I класса. Автором показано, что HLA - B27 выявляется с высокой частотой у больных как АС, так и изолированным передним увеитом, что подтверждает, с одной стороны, его приоритетную роль в развитии этих заболеваний и с другой – патогенетическую общность АС и увеита.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты диссертационной работы полностью отражены в научной печати. Автором опубликовано 45 печатных работ по материалам диссертации, из них 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 Academic Publishing, 2012).

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация построена по общепринятому плану, изложена на 251 странице машинописного текста, 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 представлено обоснование актуальности темы исследования, цель и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы разделён на 2 части: часть 1 посвящена общим аспектам патогенеза поражения скелета и внескелетных проявлений АС,

часть 2- отдельно каждому из 5 внескелетных проявлений, которые анализируются в данной работе. В обзоре дан детальный анализ отечественных и зарубежных литературных источников с собственной оценкой автора. Существенная часть обзора посвящена генетическим исследованиям увеита при АС, которые соотносятся с собственными данными автора по генетике увеита. Наибольшее внимание в обзоре, как и в работе в целом, акцентируется на увеите, в частности, на вопросах лечения увеита при АС. Детально проанализированы данные по биологической терапии увеита, которые в обсуждении сопоставлены с собственными результатами.

В главе «Материал и методы исследования» подробно описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, охарактеризованы группы пациентов, методы проводимых обследований. Работа включала как ретроспективные, так и одномоментные и проспективные части исследования. В основную часть работы включено 452 больных достоверным АС; у них выполнен комплексный анализ внескелетных проявлений. Помимо основной части, проведено 2 дополнительных исследования (подисследования): оценка значения клинических проявлений увеита для диагностики АС, в которое включались пациенты с разными формами увеитов, а также генетическое исследование, в которое включались пациенты только с передним увеитом.

Статистические методы, использованные в работе, подробно описаны, представляются современными и адекватными.

Кроме описания материала и методов следования, в данной главе автор определяет клинические синдромы, которые следует рассматривать как внескелетные проявления, и другие состояния, которые, по мнению автора, таковыми не являются вследствие их принадлежности к сопутствующей патологии и отсутствия патогенетической связи с основным заболеванием. Такой подход важен для систематизации представлений о внескелетных проявлениях не только в контексте АС, но и других ревматических

заболеваний. Критерии оценки тяжести внескелетных проявлений, представленные в данной главе, чрезвычайно важны для дальнейшей их оценки. Структура внескелетных проявлений АС демонстрирует высокую их частоту, а также преобладание увеита и поражения сердца.

В главе «Собственные результаты» отдельно анализируются каждое из 5 внескелетных проявлений, которым посвящены соответствующие разделы, а также выполнен анализ взаимосвязи внескелетных проявлений и их взаимоотношения с другими проявлениями АС.

Значительная часть работы посвящена увеиту, включая детальную характеристику клинических проявлений, течения и осложнений увеита при АС. Показана корреляция осложнений увеита с частотой обострений. Анализ клинических особенностей увеита позволил выделить признаки, свойственные увеиту при АС и других СпА и разработать алгоритм диагностики СпА на основании клинической оценки увеита.

Один из разделов данной главы посвящён исследованию антигенов HLA-I класса у больных передним увеитом. Представлена частота каждого из HLA-генов и антигенов трёх локусов у пациентов АС с увеитом и изолированным передним увеитом в сравнении с контролем. Генетическое исследование выполнено на большой группе больных российской популяции и подтверждает приоритетную роль HLA-B27 в патогенезе увеита при АС. Представленный автором алгоритм противорецидивного лечения увеита при АС доступен для использования ревматологами и офтальмологами.

В работе показано частое вовлечение структур сердца при АС. При этом оно может быть как субклиническим, с выявлением только на Эхо-КГ утолщения клапанов, дилатации аорты, так и клинически манифестным, с формированием гемодинамически значимых нарушений. В отличие от сформировавшихся представлений о позднем и клинически незначимом поражении сердца при АС, автор демонстрирует возможность уже в первые годы болезни, у молодых пациентов формирования аортальной недостаточности, полной а/в блокады, необходимости протезирования

клапанов или имплантации электрокардиостимулятора. Представленные клинические примеры демонстрируют различные варианты сердечной патологии при АС, в том числе, активный аортит, выявленный с использованием ПЭТ. Часть пациентов прослежена проспективно с повторным выполнением Эхо-КГ, что позволило выявить прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца в виде нарастания дилатации аорты или вновь появившихся изменений клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60,0%). Это наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга состояния структур сердца при АС.

Поражения кишечника, почек, кожи наблюдались значительно реже в сравнении с увеитом и поражением сердца – менее 4%. Тем не менее, этим внескелетным проявлениям посвящены отдельные подглавы работы. Автором показано, что клиническая картина болезни у пациентов с ВЗК и псориазом полностью удовлетворяла критериям диагноза «АС», что позволило обосновать данный диагноз, а ВЗК и псориаз трактовать как внескелетные проявления. Особенностью вариантов болезни с ВЗК и нефритом была высокая воспалительная активность, определяемая по уровню индекса BASDAI и лабораторным параметрам, частая потребность в назначении ГИБП и ГК, сочетание с другими внескелетными проявлениями.

Анализ взаимосвязи внескелетных проявлений и их взаимоотношения с другими клиническими параметрами АС продемонстрировал, что при наличии внескелетных проявлений достоверно чаще в сравнении с больными без них выявляется артрит периферических суставов, а также достоверно чаще наблюдается потребность в назначении ГИБП и ГК, что отражает активность и тяжесть заболевания. Внескелетные проявления представлены как самостоятельный показатель тяжести АС с возможностью серьёзных нарушений зрения, функции сердца, почек, кишечника. Тяжёлое течение внескелетных проявлений в соответствии с критериями тяжести наблюдалось в 30% случаев.

В обсуждении результатов исследования представлен глубокий и всесторонний анализ собственных результатов в сопоставлении с данными литературы. Основные положения диссертации проанализированы и обобщены. В конце обсуждения автором предложена дефиниция внескелетных проявлений.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, соответствуют результатам исследования.

Практические рекомендации сформулированы чётко и конкретно, реально выполнимы в практической врачебной деятельности.

Содержание автореферата полностью отражает все основные положения диссертации.

Работа содержит большое количество клинических примеров из собственной практики, что свидетельствует о глубоком владении автором материалом исследования и подчёркивает практическую значимость работы. Диссертация хорошо иллюстрирована данными офтальмоскопии, Эхо-КГ, ПЭТ.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Годзенко Аллы Александровны на тему «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника течения, 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».

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой
факультетской терапии им. академика
А.И. Нестерова лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

 Н.А.Шостак
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

«04» декабря 2018г.

Подпись профессора Шостак Н.А. заверяю:



Адрес автора отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел. +7(916)-142-29-18, Адрес электронной почты: nshostak44@mail.ru