

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Абдулганиевой Дианы Ильдаровны 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 числу заболеваний, оказывающих существенное влияние на качество жизни и трудовой прогноз пациентов. В ряде случаев АС приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни.

Как известно, при АС в патологический процесс вовлекаются не только позвоночник и суставы, но и другие органы. Достаточно часто наблюдается воспаление глаз, сердца, кишечника, кожи и другие внескелетные проявления (ВП). По разным данным, АС сопровождается развитием какого-либо ВП в 42-44% случаев.

Несмотря на то, что разнообразные внескелетные манифестации АС на протяжении многих лет вызывают интерес ревматологов и врачей других специальностей, до настоящего времени неизученными остаются некоторые вопросы, связанные с диагностикой ВП, их взаимоотношением с воспалительной активностью АС, лечебной тактикой. Недостаточно освещены вопросы диагностики и лечения увеита при АС, дифференцированного подхода к лечению пациентов с поражением почек, кишечника. Не разработаны подходы к ведению пациентов с поражением сердца при АС, которое до настоящего времени расценивалось как доброкачественное и не влияющее на прогноз болезни. Вместе с тем, у больных АС воспалительное повреждение структур сердца может приводить к тяжёлым нарушениям проводимости и формированию гемодинамически значимых пороков сердца.

Прогностическая значимость увеита при АС также остаётся недооцененной. Во многих работах высказывается мнение о благоприятном течении увеита при АС, редком развитии серьёзных осложнений со снижением зрения. Однако рецидивирующее воспаление глаз у больных АС может стать причиной стойкого нарушения зрения и ограничения трудоспособности наряду с поражением опорно-двигательного аппарата.

Таким образом, противоречия в оценке частоты и тяжести ВП АС, недостаточно разработанные вопросы классификации, диагностики и лечения этих проявлений, обуславливают своевременность и актуальность диссертационного исследования Годзенко Аллы Александровны.

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

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. В качестве ведущего направления работы А.А. Годзенко была использована гипотеза о том, спектр и клинические особенности ВП, тяжесть их проявлений могут оказывать влияние как на течение АС, так и на его прогноз.

Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современные, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленным задачам методами статистической обработки.

Достоверность научных положений обусловлена большим количеством пациентов, включённых в исследование - 651 человек. Следует обратить внимание, что автор тщательно обращала на воспаление глаз (увеит), жалобы со стороны сердца, кишечника, почек, наличие псориатического поражения кожи и ногтей и проводила углубленный анализ течения ВП.

В работе использовались современные методы обследования, включая позиционно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Пациенты при необходимости консультировались специалистами в ведущих учреждениях России - ФГБНУ НИИ глазных болезней, Институте сердечно-сосудистой хирургии им. АН.Бакулева. Автор, кроме традиционных статистических методов обработки материала, выполнила одномерный логистический анализ с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала, что также свидетельствует о достоверности научных положений и сформулированных по результатам работы выводов.

Все результаты детально проанализированы, сопоставлены с данными литературы. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством публикаций по теме исследования.

Выводы, сделанные диссертантом, соответствуют поставленной цели и задачам, а практические рекомендации отражают смысл проделанной работы и полученных данных.

Впервые в данной работе проведена оценка распространённости и клинической значимости ВП у больных АС, дано определение и классификация ВП с детальной клинической характеристикой каждого из 5 ВП. Высокая частота ВП при АС, продемонстрированная автором, подчёркивает системный характер воспаления при АС, с вовлечением не только структур опорно-двигательного аппарата, но и других органов.

Отдельного внимания заслуживает впервые выполненное автором прицельное изучение особенностей клиники и течения увеита у больных АС и дана характеристика его осложнений. При этом подчёркнуто, что основным фактором неблагоприятного прогноза увеита является его рецидивирующее течение. На большой группе пациентов с передним увеитом впервые в России проведено исследование антигенов гистосовместимости HLA I класса и подтверждена приоритетная роль HLA-B27 в развитии увеита и АС.

Разработаны подходы к лечению рецидивирующего увеита у больных АС со сравнительной оценкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В данной работе впервые детально охарактеризовано поражение сердца при АС, показано клиническое и прогностическое значение этих изменений, выполнено проспективное исследование, продемонстрировавшее прогрессирование поражения аорты и клапанов сердца при АС и развитие пороков сердца у части пациентов.

Свидетельством научной новизны работы является впервые выполненная у пациентов с АС ПЭТ, что позволило подтвердить не только диагностические ресурсы этого метода у больных АС с аортитом, но и продемонстрировать возможности ПЭТ для оценки эффективности лечения аортита при АС.

Впервые в данной работе ВП представлены как частые серьёзные клинические проявления АС, требующие своевременного выявления и дифференцированного подхода к лечению.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Результаты работы продемонстрировали важность своевременного выявления, тщательного мониторинга, дифференцированного подхода к лечению больных АС, имеющих ВП, что подтверждает практическую значимость исследования. Автор обосновывает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов с участием разных специалистов – офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов,

нефрологов, дерматологов. Целенаправленное выявление воспалительных процессов глаз, структур сердца, кишечника, кожи, почек у больных АС позволяет выработать дифференцированную лечебную стратегию с учетом наличия и тяжести ВП и избежать серьёзных осложнений.

По результатам данной работы в клиническую практику внедрены методы исследования, выявляющие не только поражение позвоночника и суставов, но и других органов. Разработанные автором алгоритмы диагностики АС на основании клинической оценки увеита, лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений доступны для использования ревматологами и офтальмологами в процессе обследования и лечения пациентов с увеитом.

Важное практическое значение имеет представленная в работе характеристика поражения сердца при АС, что позволит клиницистам своевременно выявлять даже начальные изменения аорты и клапанов сердца, обращать внимание на нарушение сердечной проводимости. Проспективная оценка поражения аорты и клапанов сердца, выполненная в данной работе, продемонстрировавшая прогрессирование этих изменений у большинства пациентов, обосновывает необходимость динамического наблюдения за состоянием структур сердца при АС с проведением регулярного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования.

Несомненно, важным аспектом полученных автором выводов и рекомендаций послужило предложенные А.А. Годзенко определение и классификация ВП АС, выделены 5 основных вариантов ВП, обозначены критерии, разграничивающие ВП и других синдромы, что отражает теоретическую значимость работы и способствует более глубокому пониманию природы ВП как части системного воспаления. Систематизация представлений о ВП позволяет выработать диагностический подход к пациентам с АС, у которых имеется ВЗК или псориаз. Важное теоретическое значение имеет также генетическое исследование антигенов HLA I класса, проведённое на большой группе больных передними увеитами российской популяции, что позволило подтвердить первостепенное значение В27-антигена в патогенезе увеита и АС.

Знание клинических особенностей ВП АС важно не только для ревматологов, но и врачей других специальностей - офтальмологов, терапевтов, кардиологов, что позволит своевременно направлять пациентов к ревматологам с целью диагностики АС и назначения активной противовоспалительной терапии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты работы 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 построена по общепринятому плану, 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, 5 приложений, включающих индексы оценки активности различных ВП. Список литературы содержит 369 источников, из них 39 на русском и 330 на иностранных языках. Текст диссертации хорошо иллюстрирован, содержит 35 таблиц, 47 рисунков, 15 клинических примеров.

Во введении показана актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан интересно, хорошо структурирован, содержит современные представления об общих вопросах патогенеза поражения скелета и ВП АС, а также характеристику отдельных ВП. Проведён тщательный анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме исследования, представлены разнообразные данные о патогенетических механизмах, клинических проявлениях и методах лечения ВП. Наиболее подробно освещены вопросы, касающиеся генетики увеита, клинических особенностей увеита при АС, различных методах лечения увеита.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, включающий основную часть и 2 дополнительных исследования (подисследования). Основная часть исследования выполнена на 452 пациентах с АС, которым проведён комплексный анализ ВП. В дополнительные исследования включались пациенты с разными формами

увеитов для изучения значимости увеита в ранней диагностике АС; генетическое исследование проведено с участием пациентов с передним увеитом.

Представлена детальная характеристика групп пациентов, критерии включения и исключения в исследование. Подробно описаны методы обследования пациентов, которые включали клиническую оценку, лабораторные и инструментальные методики.

В главе «Материал и методы исследования» автором также определены клинические синдромы, которые отнесены к ВП и подверглись дальнейшему анализу, представлены критерии оценки тяжести ВП и структура ВП АС, которая продемонстрировала высокую частоту ВП у больных АС и преобладание увеита и поражения сердца.

Глава «Собственные результаты» состоит из подглав, посвященных соответственно увеиту, поражению сердца, и проявлениям, которые наблюдались реже: ВЗК, псориазу, нефриту.

Наибольшая часть работы посвящена увеиту, который всесторонне охарактеризован автором, включая клинические аспекты, вопросы диагностической значимости для АС и других Спа, оценку эффективности различных методов лечения. Проведена детальная оценка клинических проявлений и течения увеита у больных АС, продемонстрирована высокая частота осложнений увеита, показана зависимость осложнений от частоты рецидивов увеита. Представлены в сравнении различные методы противорецидивного лечения увеита при АС, включающие ГИВП, БПВП, НПВП. Результатом глубокого анализа клинических проявлений увеита и эффективности его терапии явились разработанные автором алгоритмы лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, а также диагностики Спа на основании клинической оценки увеита.

Интересен представленный в работе анализ распределения HLA-антигенов I класса у больных передним увеитом в российской популяции, который подтвердил тесную ассоциацию HLA-B27 и с АС, и с передним увеитом.

В подглаве 2 охарактеризованы особенности поражения сердца при АС. Автором продемонстрировано частое вовлечение аорты и клапанов сердца в патологический процесс при АС, их сочетание с нарушением сердечной проводимости, а также возможность относительно раннего и тяжелого поражения клапанов и корня аорты с развитием пороков сердца, требующих оперативного лечения. Представлены клинические примеры пациентов с тяжёлыми формами сердечной патологии при АС, с развитием сердечной недостаточности, потребностью в протезировании клапанов и

имплантация ЭКС в связи с полной поперечной блокадой. Показательная история болезни пациента с аортитом, подтверждённым ПЭТ, что продемонстрировало, с одной стороны, возможности ПЭТ в диагностике аортита при АС, и с другой - эффективность ингибиторов ФНО α для лечения аортита.

Динамическое наблюдение группы больных АС с их проспективной оценкой 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.

Автором описаны также пациенты с ВЗК, псориазом, нефритом. Продемонстрирована высокая клиничко-лабораторная активность заболевания в случаях сочетания АС с этими ВП, что подтверждает вклад ВП в общую воспалительную активность и тяжесть болезни.

Часть главы 3 посвящена оценке взаимосвязи ВП между собой и их связи с другими клиническими проявлениями заболевания. Показано, что при наличии хотя бы одного ВП возрастает риск других ВП. У больных с ВП достоверно чаще в сравнении с пациентами без ВП наблюдается периферический артрит. При наличии ВП у больных АС достоверно чаще требовалось назначение ГИБП и ГК, что свидетельствует о более высокой активности и тяжести таких вариантов заболевания. В целом около 30% всех ВП у больных АС отличались тяжелым течением с нарушением зрения, функции сердца, почек, кишечника, что подтверждает клиническую значимость ВП и их влияние на прогноз болезни.

В обсуждении результаты исследования всесторонне проанализированы, обобщены и сопоставлены с данными литературы.

Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы чётко, доступны для реальной клинической практики.

Содержание автореферата полностью отражает все основные положения диссертации.

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

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 – определению роли спектра и течения внескелетных проявлений с определением их клинической значимости для течения анкилозирующего спондилита, что позволяет снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить прогноз заболевания.

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 кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (научная специальность 14.01.04 – Внутренние болезни), доктор медицинских наук, профессор

Абдулганиева Диана Ильдаровна

«17» января 2019г.

Подпись заведующей кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктора медицинских наук, профессора,
Абдулганиевой Дианы Ильдаровны «Заверяю»



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Тел. (843) 236-03-93. e-mail: rector@kgmu.kcn.ru. Адрес официального сайта организации: <http://www.kgmu.kcn.ru>