

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д.001.018.01**  
На базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии  
имени В.А. Насоновой»  
**ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 22 февраля 2019 г. № 10

О присуждении Годзенко Алле Александровне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 05.10.2018 протокол № 17 диссертационным советом Д.001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д. 34а). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Годзенко Алла Александровна, 1962 года рождения, в 1985 году окончила Первый Московский медицинский институт имени И.М.Сеченова по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук «Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов» защитила в 1997 году по специальности «Ревматология» в диссертационном совете, созданном на базе Института ревматологии.

Работает доцентом кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия

непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1), по совместительству – преподавателем отдела ординатуры и аспирантуры Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а).

Диссертация выполнена во втором ревматологическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а)

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор Бадюкин Владимир Васильевич, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1).

Официальные оппоненты:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заводовский Борис Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», руководитель лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов.

Шостак Надежда Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. Академика А. И. Нестерова лечебного факультета Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский научно-

исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации дали положительные отзывы.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации - в своем положительном заключении, подписанном Вёрткиным Аркадием Львовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, указала, что диссертация Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз», является законченной научно-квалификационной работой. На основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале по результатам длительного наблюдения дана детальная характеристика внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Представлена оценка частоты и структуры этих проявлений в российской когорте пациентов, что позволило подтвердить системный характер воспаления при анкилозирующем спондилите, включающий поражение не только позвоночника и суставов, но и других органов.

Автором разработаны критерии определения и выделены 5 основных внескелетных проявлений, свойственных анкилозирующему спондилиту.

В работе впервые дана подробная характеристика течения и исходов увеита у больных анкилозирующим спондилитом с оценкой влияния рецидивирующего течения увеита на развитие осложнений и нарушение зрения. Показана значимость клинической оценки увеита для ранней диагностики спондилоартрита, что позволило определить факторы, способствующие выявлению анкилозирующего спондилита у больных увеитом. Проведена оценка влияния различных методов лечения, в том числе

генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на частоту обострений увеита при анкилозирующем спондилите. Впервые в России выполнено сравнительное исследование антигенов HLA I класса у больных передним увеитом с анкилозирующим спондилитом и без него, что подтвердило приоритетную роль антигена В27 в развитии и спондилита, и увеита.

Впервые на российской когорте больных анкилозирующим спондилитом оценена частота кардиальной патологии: изменений клапанов сердца и аорты, нарушений проводимости, их клиническое значение и эволюция; выявлены клиничко-инструментальные особенности поражения сердца при этом заболевании; проведено длительное проспективное наблюдение этих пациентов, подтвердившее прогрессирование повреждения аорты и клапанов при анкилозирующем спондилите с возможностью развития гемодинамически значимых пороков сердца.

Впервые при анкилозирующем спондилите выполнена позитронно-эмиссионная томография с целью визуализации активного воспаления в аорте и показаны возможности этого исследования для диагностики аортита при спондилоартрите. Автором выявлена взаимосвязь внескелетных проявлений, их частое сочетание у одного больного, продемонстрированы особенности взаимоотношения внескелетных проявлений с другими клиническими параметрами анкилозирующего спондилита. В работе на основании комплексной оценки доказано, что внескелетные проявления являются самостоятельным критерием тяжести анкилозирующего спондилита, влияющим на течение и прогноз заболевания, а также на выбор тактики лечения.

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 присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями от 21.04.2016 года №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».

Соискатель имеет 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, 2012). Издана монография «Увеит в практике ревматолога» (LAMBERT Academic Publishing, 2012).

Ссылки на опубликованные работы достоверны, в них достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, Ю. О. Корсакова, Н. В. Бунчук, Э. С. Мач* // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 4. — С. 4–10..

2. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, И. Ю. Разумова, В. В. Бадюкин, Ш.Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 5. — С. 520–525.

3. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, И. Ю. Разумова, Ш. Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 27–30.11.

4. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, Ю. О. Корсакова, О. А. Румянцева, А. Г. Бочкова, В. В. Бадюкин, Ш. Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 5. — С. 509–513.

5. Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите / *А. А. Годзенко, О. А. Румянцева, А. Г. Бочкова, Ю. О. Корсакова, Ш. Эрдес, В. В. Бадюкин* // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12. — № 1. — С. 13–19.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва от:

Бугровой Ольги Викторовны, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии и эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Оттевой Эльвиры Николаевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней Краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края;

Раскиной Татьяны Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Чичасовой Натальи Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)»

Все отзывы положительные, замечаний не содержат. В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень исполнения.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых автором диссертационного исследования, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, на подготовку отзывов, на участие в заседании диссертационного совета по защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

— В результате обследования 452 больных анкилозирующим спондилитом показана высокая частота внескелетных проявлений: по крайней мере одно внескелетное проявление за период болезни выявлено у 218 (48%) человек. Среди них преобладали увеит и поражение сердца — нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов сердца), реже наблюдались псориаз, нефрит, воспалительное заболевание кишечника.

— Дана подробная характеристика клинических проявлений и течения увеита при анкилозирующем спондилите. Установлено, что увеит характеризуется тесной ассоциацией с HLA B27, преобладающим односторонним поражением, воспалением передних отделов глаза (иридоциклитом), более частым началом в первые 10 лет болезни. Осложнения увеита с нарушением зрительных функций (в том числе, слепота) наблюдались почти у 1/3 пациентов. Развитие осложнений коррелировало с частотой и длительностью обострений увеита.

— Выделены наиболее значимые клинические признаки увеита, имеющие положительную предсказательную ценность для диагностики спондилоартрита: начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отдела глаза, острое рецидивирующее течение.

— На основании собственных данных оценена эффективность различных противовоспалительных препаратов в лечении увеита при анкилозирующем спондилите. Показано, что комбинированная терапия НПВП и сульфасалазином существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений среди пациентов с нетяжелым течением (не более 3 атак в год). Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) - инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт - достоверно уменьшают частоту обострений увеита в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат).

— Дана детальная характеристика поражения сердца при анкилозирующем спондилите: локализованное вовлечение основания аорты и зоны аорто-

митрального соединения, развитие дилатации аорты и аортальной регургитации, формирование гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump), утолщение аортального/митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости сердца. По результатам проспективной оценки продемонстрировано прогрессирование повреждения аорты и клапанов сердца у большинства пациентов.

— Продemonстрировано, что внескелетные проявления имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента, наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца. При наличии у пациентов внескелетных проявлений достоверно чаще выявлялся периферический артрит.

— Доказано, что внескелетные проявления ухудшают течение и прогноз анкилозирующего спондилита вследствие снижения зрения у больных с увеитом, прогрессирования структурных изменения аорты и клапанов сердца, возможности тяжелого течения псориаза, воспалительного заболевания кишечника, нарушения функции почек, что наблюдалось у 66 из 218 (30,3%) пациентов. Внескелетные проявления ассоциированы с высокой общей клинико-лабораторной активностью анкилозирующего спондилита.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что работа позволила:

— Внести вклад в разработку и решение проблемы в области изучения различных клинических проявлений и вариантов течения анкилозирующего спондилита. Полученные данные позволили систематизировать представления о внескелетных проявлениях и способствовать формированию концепции внескелетных проявлений как самостоятельного фактора, определяющего течение и прогноз болезни. В работе выделены 5 основных вариантов внескелетных проявлений: поражение глаз (увеит), сердца (повреждение аорты и клапанов, нарушение проводимости), кожи (псориаз), кишечника, почек. Автором дано определение внескелетных проявлений, а также обозначены критерии, по которым следует отличать внескелетные проявления от других синдромов, сопровождающих анкилозирующий спондилит.

— Оценить вклад генетических факторов в развитие увеита при анкилозирующем спондилите на основании генетического исследования



большой группы больных российской популяции, а также продемонстрировать определяющую роль антигена HLA-B27 в патогенезе увеита и спондилита.

— Обосновать диагностический подход в случаях сочетания анкилозирующего спондилита с воспалительным заболеванием кишечника и псориазом, что позволяет стандартизировать диагностику, обследование и тактику лечения пациентов с вовлечением других органов.

— Продемонстрировать частое повреждение структур сердца при анкилозирующем спондилите вследствие генерализованного воспалительного процесса, что способствует их своевременному выявлению и коррекции. Выполненная впервые при этом заболевании позитронно-эмиссионная томография показала возможности этого исследования для диагностики активного аортита при анкилозирующем спондилите.

— Выявить взаимосвязи внескелетных проявлений и других клинических параметров анкилозирующего спондилита, а также корреляции внескелетных проявлений с параметрами воспалительной активности болезни.

— Охарактеризовать внескелетные проявления как часть системного воспалительного процесса и самостоятельный фактор, утяжеляющий прогноз.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

— Результаты работы способствуют улучшению диагностики и лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом с различными клиническими проявлениями и вариантами течения. Знание внескелетных проявлений этого заболевания помогает ревматологам и врачам других специальностей в процессе комплексного обследования пациентов и позволяет установить диагноз на ранней стадии, в случаях с малосимптомным течением спондилита.

— Определение анкилозирующего спондилита как системного воспалительного заболевания обосновывают необходимость прицельно выявлять поражение глаз, сердца, кожи, кишечника, почек, а также вырабатывать тактику лечения с учетом наличия и тяжести внескелетных проявлений.

— На основании собственных данных автором разработан и внедрён в практику алгоритм диагностики спондилоартрита на основании клинической оценки увеита. Данный алгоритм позволяет исходя из особенностей локализации и течения увеита, без учёта лабораторных и инструментальных данных, выделить категорию пациентов, у которых увеит может быть манифестным признаком анкилозирующего спондилита.

— По результатам анализа эффективности различных методов лечения увеита при анкилозирующем спондилите разработан и внедрён в клинику алгоритм лечения увеита в зависимости от частоты обострений. Для пациентов с часто рецидивирующим течением увеита обосновано назначение ингибиторов ФНО $\alpha$ , которые достоверно снижают частоту обострений. В процессе разработки схемы лечения увеита показаны возможности не только ингибиторов ФНО $\alpha$ , но и стандартных противовоспалительных препаратов и их место в лечении увеита при анкилозирующем спондилите.

— На основании выполненной в диссертации проспективной оценки поражения аорты и клапанов сердца, демонстрирующей прогрессирование этих изменений, обоснована необходимость постоянного наблюдения за состоянием структур сердца у больных анкилозирующим спондилитом путем проведения регулярного электрокардиографического и эхокардиографического обследования. Автором выявлены факторы риска прогрессирования повреждения сердца; определена категория пациентов с вероятностью развития пороков сердца и, соответственно, потребностью в своевременном активном противовоспалительном лечении.

— Результаты проведенного исследования, обосновывающие необходимость ранней диагностики, динамического наблюдения и правильного лечения глазной, сердечно-сосудистой и другой органной патологии у больных анкилозирующим спондилитом, способствуют предотвращению серьезных осложнений и улучшению прогноза заболевания. Результаты работы позволяют офтальмологам, терапевтам, кардиологам и другим специалистам своевременно направлять пациентов к ревматологам при выявлении симптомов, которые могут быть признаками внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита.

— Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом; в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Материалы работы внедрены в процесс обучения слушателей циклов последипломного образования кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

— На основании анализа клинических проявлений, течения и лечения увеита разработана анкета для выявления увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом, размещенная на сайте «Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева».

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее:

Комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования. Большое количество включенных пациентов (651 человек, из них 452 с достоверным анкилозирующим спондилитом и 199 с увеитом), подробная клиническая характеристика больных, а также использование современных лабораторных и инструментальных методов исследования позволяют высоко оценить достоверность полученных результатов. Результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ с полноценным математическим анализом и корректным применением статистических критериев. Научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными. Используются корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

Диссертационная работа Годзенко А.А. одобрена локальным Комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 10 от 13.10.2015. Первичная экспертиза диссертации состоялась в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д. 34а) 21 ноября 2017 года на заседании Учёного совета.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, формировании цели и задач исследования, получении и анализе исходных данных. В соответствии с поставленной целью автор изучила и проанализировала научную литературу, посвященную характеристике внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Диссертантом на основе обзора данных литературы определены существующее состояние проблемы, цель и задачи научной работы, разработан алгоритм проведения исследования, персонифицированный план обследования и лечения пациентов, что получило отражение в разработанном протоколе исследования, сформированной и использованной электронной базе данных больных анкилозирующим спондилитом.

Диссертантом самостоятельно осуществлялись физикальный осмотр и наблюдение пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, результатов инструментального исследования. При личном участии автора выполнено генетическое исследование больных передним увеитом, изучено распределение антигенов HLA I класса у этих пациентов. Полученные результаты автором систематизированы и внесены в электронную базу данных, самостоятельно выполнена статистическая обработка материала. Результаты диссертационного исследования проанализированы, обсуждены, сопоставлены с данными литературы, на основании чего написан текст диссертации, сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического применения. Автор самостоятельно проводила подготовку научных статей для публикации в журналах медицинского профиля и докладов на научные мероприятия по ревматологии.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. В результате проведенного исследования автором решены все поставленные задачи, что получило отражение в выводах. Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объемом исследуемого материала, проведением тщательного статистического анализа. Информация, полученная в данном исследовании, может послужить основой для дальнейшего изучения

внеклеточных проявлений анкилозирующего спондилита и других спондилоартритов, совершенствования их диагностики и разработки новых терапевтических стратегий с учётом всего спектра проявлений заболевания.

На заседании 22.02.2019 г. диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Внеклеточные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология», а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Годзенко Алле Александровне ученую степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук (по специальности 14.01.22 – ревматология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,  
д.м.н., профессор, академик РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к.м.н.

22.02.2019



Насонов Евгений Львович

Дыдыкина Ирина Степановна