

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н., профессор А.М. Лиля

« 3 » *декабрь* 2019г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по первичной экспертизе диссертации

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно — исследовательский институт ревматологии

имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности» выполнена в лаборатории спондилоартритов и псориатического артрита Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования РФ (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

В период подготовки диссертации соискатель Гандалоева Зулейхан Микаиловна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования РФ (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

В 2014 г. окончила обучение в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» по специальности «лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 02.02.18 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно — исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе д.34А.

Научный руководитель: Дубинина Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая лаборатории научно-организационных проблем ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно — исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г.Москва, Каширское шоссе д.34А.

По итогам обсуждения принято следующее решение:

Диссертационная работа Гандалоевой Зулейхан Микаиловны «Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно — исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», тема №368 «Эволюция спондилоартритов», номер гос. рег.: АААА - А - 16 - 11612260101 – 7 УДК 616.72-007.274. Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования 02 февраля 2017 г. (протокол № 03).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена выявлению клинических особенностей течения анкилозирующего спондилита на фоне гестации, изучению вопросов планирования беременности, анализу исходов беременности и информированности врачей-ревматологов в вопросах планирования беременности и ведения больных АС на фоне гестации.

В основу работы положены результаты ретроспективного исследования, которое было разделено на 3 фрагмента (1-й фрагмент исследования – 326 пациенток с АС, 2-й фрагмент исследования – 302 пациентки с АС, 3-й фрагмент – 214 врачей) и проспективного наблюдения в период гестации 36 пациенток с АС и 30 здоровых беременных. В проспективную часть работы было последовательно включено 36 беременных женщин с диагнозом АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-йоркскими критериями 1984 г., которые добровольно подписали согласие на наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой во время беременности. В исследование не включались женщины на сроке гестации более 30 недель. Также в проспективную часть было включено 30 здоровых беременных женщин с отсутствием боли в спине, артритов и каких-либо ревматических заболеваний в анамнезе, которые добровольно подписали согласие на наблюдение в ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр» во время беременности. В исследование включались женщины с 10-й недели гестации.

В исследовании проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациенток, оценивалась безопасность проводимой терапии и статистическая обработка данных.

Пациентки с анкилозирующим спондилитом имели средний возраст - $31,6 \pm 4,8$ года при длительности заболевания $134,9 \pm 89,3$ месяца. Активность заболевания увеличивалась к середине беременности и не снижалась до конца гестации. Интенсивность ночной боли в спине во II (3 [0; 5] по ЧРШ) и III (3 [1; 6] по ЧРШ) триместрах была выше, чем в I (2 [1; 4] по ЧРШ, $p < 0,05$). Длительность утренней скованности нарастала в течение гестации: в I триместре — 24 [12; 36] минуты, во II — 36 [12; 48] минут, в III — 24 [12; 60] минуты ($p < 0,05$ между I и III триместрами). Значение индекса MASES увеличивалось ко II триместру (1 [0; 3]) и оставалось на этом же уровне в III — 2 [0; 3] ($p < 0,01$ между I и II, I и III триместрами). Ночная боль в спине присутствовала у 70–88% больных АС в течение гестации — чаще, чем у здоровых беременных ($p < 0,01$ во всех

триместрах). Интенсивность ночной боли у больных АС была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$ во всех триместрах). Утренняя скованность наблюдалась у 81–88% беременных с АС и только у одной здоровой беременной ($p < 0,01$ во всех триместрах). На всем протяжении беременности индекс MASES у больных АС был выше, чем у здоровых женщин ($p < 0,01$).

Компоненты индекса BASDAI (уровень общей слабости и выраженность боли в спине) и составляющие индекса BASFI, оценивающие способность больных справляться с повседневными нагрузками, не различались между беременными с АС и группой контроля.

На основании ретроспективного анализа исхода 86 беременностей и проспективного наблюдения 34 беременностей у женщин с АС не было получено различий в сроках родоразрешения (39 [38; 40] недель) и частоте преждевременных родов (5,9%) с общепопуляционными данными. У женщин после дебюта АС было снижено среднее число беременностей по сравнению с популяционными данными (0,7 и 2,6 соответственно).

Отрицательного влияния активности АС на неонатальные исходы не было выявлено. По данным как ретроспективного, так и проспективного исследования средний вес и рост новорожденных не отличался от популяционных данных. Кроме того, по результатам ретроспективного анализа новорожденные, родившиеся у матерей до и после дебюта АС, не отличались по массе тела (3301,9±369 г и 3298,6±476,2 г соответственно) и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (7,7±1,5 и 7,7±0,9 соответственно).

Выявлено отсутствие взаимодействия и сотрудничества между врачом-ревматологом и женщинами с АС по вопросам планирования беременности: планирование беременности обсуждали с ревматологом 49,7% больных, из которых треть (35%) не получила ответа на поставленные вопросы в полном объеме. Ретроспективный анализ показал отсутствие единого мнения у женщин с АС относительно терапевтических возможностей как при подготовке к зачатию,

так и в период гестации: 25% женщин допускают продолжение терапии, 35% — категорически настроены на отмену препаратов, 40% — не имеют определенного мнения.

Вопросы медикаментозной терапии при планировании беременности и во время гестации вызывают затруднения у ревматологов: только 50% врачей допускают назначение препаратов, прием которых определен как относительно безопасный во время гестации, 30% готовы отменить ЛП, разрешенные для использования до гестации, 13% ревматологов готовы назначать ЛП, противопоказанные при беременности или не имеющие достаточной доказательной базы.

Отсутствие планирования беременности, значение индекса BASDAI и уровень боли в спине на момент зачатия и в I триместре беременности, отмена ГИБТ в I триместре беременности являются предикторами активности АС на всем протяжении гестации.

Вклад автора в проведенное исследование

В соответствии с поставленной целью работы автор изучила и проанализировала отечественную и зарубежную литературу. На основании проведенного анализа были определены и сформулированы задачи, выбраны методы исследования, обоснован объем материала, разработаны анкеты для опроса пациенток с АС и врачей-ревматологов, тематическая карта для проспективной части исследования, электронная база данных. Для выполнения работы автор освоила методику анкетирования, сбора акушерско-гинекологического анамнеза и применила их во время проведения исследования. Диссертант самостоятельно осуществляла клиническое обследование беременных пациенток с АС с использованием международных рекомендаций по оценке активности и функционального статуса больных АС с заполнением первичной медицинской документации и индивидуальных тематических карт. Результаты анкетирования и полученные данные в проспективной части исследования были

внесены в электронную базу, обобщены и проанализированы автором. При проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики. Под руководством старшего научного сотрудника лаборатории медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидатом физико-математических наук С. И. Глухой произведена тщательная и корректная статистическая обработка данных с применением программ Statistica 6.0 и 8 SPSSStatistica. По результатам анализа сформулированы выводы, практические рекомендации. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

Научная новизна исследования

1. Впервые в России в результате ретро- и проспективного исследования изучено течение АС на фоне гестации и определены исходы беременности.
2. Впервые выявлены признаки, которые наиболее точно отражают воспалительную активность АС на фоне беременности.
3. Впервые в отечественной практике выявлены факты, оказывающие негативное влияние на планирование беременности при АС.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты доказывают важность планирования беременности у больных АС и необходимость их курирования ревматологом на фоне гестации.

Выявлено, что широко используемые в клинической практике индексы активности BASDAI и функциональной активности BASFI некорректно отражают течение АС на фоне гестации и требуют модификации.

Выявлен дефицит информации о планировании и течении беременности при АС, риске обострения основного заболевания и безопасности лекарственной терапии в период гестации как среди пациенток, так и врачей-ревматологов.

Обоснована необходимость повышения уровня информированности пациенток по вопросам планирования беременности путем создания школ для больных и их родственников, а также повышения уровня компетенции врачей-

ревматологов в вопросах планирования, ведения беременности, терапевтических возможностей при гестации у больных АС.

Внедрение в практику

Основные результаты работы внедрены и применяются на практике в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России и ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр». Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены: на конгрессе с международным участием Дни ревматологии в Санкт-Петербурге (Санкт-Петербург, 2017), VI научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2018), конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Института ревматологии (Москва, 2018), XVIII Всероссийской Школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019), ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Амстердам, 2018, Мадрид EULAR, 2019).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 15.10.2019.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Основные положения и выводы диссертационного исследования основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность результатов диссертации обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

Основные результаты работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе пять статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и шесть тезисов в материалах российских и международных конференций и съездов.

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Кошелева Н.М., Эрдес Ш. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток, НПР 2018 (56) 2

2. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ, 3'18

3. Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И., Дубинина Т. В., Лиля А. М.. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ, 1'19

4. Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Дубинина Т.В. Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности: промежуточные данные проспективного наблюдения. СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ, 2'19

5. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дёмина А.Б., Глухова С.И., Дубинина Т.В. Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности. Современная ревматология. 2019;13(4):26-35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-26-35>

Другие публикации

1. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В., Кошелева Н.М., Эрдес Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного

исследования, основанного на анкетировании больных. Сборник тезисов конгресса с международным участием "Дни ревматологии в Санкт-Петербурге -2017" Стр 124-125

2. Gandaloeva ZM., Kritchevskaya OA, Dubinina TV, Kosheleva NM, ErdesShF Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from the questionnaire survey-based pilot study .The topic: "20. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)", EULAR'2018

3. Gandaloeva ZM., Kritchevskaya OA, Dubinina TV, ErdesShF Course of ankylosing spondylitis in pregnancy . The topic: "20. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)" EULAR'2018

4. З. М. Гандалоева, Т. В. Дубинина, О. А. Кричевская, Ш. Ф. Эрдес. ДЕБЮТ И ТЕЧЕНИЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ. Редакционная С. МАТЕРИАЛЫ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ VI НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» – ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ. Клиницист. 2018;12(1):63-99.

5. Z.Gandaloeva, O.Krichevskaya, T.Dubinina. Plans for motherhood are changed after diagnosing ankylosis spondylitis (AS). AS female patients' attitude to the use of AS medications during pregnancy planning and conception, The topic: "20. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)" EULAR'2019

6. Z.Gandaloeva, O.Krichevskaya, T.Dubinina. Drug therapy of ankylosing spondylitis (AS) during pregnancy in real clinical practice, The topic: "20. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)" EULAR'2019

7. O.Krichevskaya, Z.Gandaloeva, T.Dubinina Clinical course of ankylosing spondylitis (AS) in pregnancy: interim data from prospective study ,The topic: "20. Spondyloarthritis - clinical aspects (other than treatment)" EULAR'2019

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно - практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация Гандалоевой Зулейхан Михайловны «Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности» является законченной научно - квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Диссертация Гандалоевой Зулейхан Михайловны «Течение анкилозирующего спондилита на фоне беременности» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно - исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». На заседании из 41 членов Ученого совета присутствовало 28 человек. Результаты голосования: «за» - 28, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 22 от 15 октября 2019 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н.


В.Н.Амирджанова