

Заключение

членов экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.182.01 при
ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по диссертационной работе
Бородиной Ирины Эдуардовны
от «08» ноября 2023 года

Комиссия в составе доктора медицинских наук, профессора Ананьевой Лидии Петровны, доктора медицинских наук, профессора Решетняк Татьяны Магомедалиевны, доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны избрана для определения соответствия диссертации Бородиной Ирины Эдуардовны «Клинико-прогностические факторы риска и структура органных поражений при Артериите Такаясу» требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, полноте изложения основных результатов исследования в автореферате диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

На экспертизу представлены диссертация, автореферат, копии 13 публикаций (из них 12 статей в научных рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук) по теме диссертации Бородиной Ирины Эдуардовны.

Диссертация «Клинико-прогностические факторы риска и структура органных поражений при Артериите Такаясу», представленная Бородиной И.Э. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология, выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» (620014, г. Екатеринбург, ул. Репина 3), научный руководитель – доктор медицинских наук Попов Артем Анатольевич.

Изучив представленные материалы, комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Бородиной И.Э., посвященная артерииту Такаясу, одному из социально значимых заболеваний, представляет научный и практический интерес.

Обследование пациентов проводилось на базе ревматологического, нефрологического и сосудистого центров ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (главный врач – заслуженный врач РФ И. М. Трофимов). В основу работы положены результаты ретроспективного и

проспективного исследований. Первая часть работы – ретроспективное когортное исследование. Проведен анализ причин смерти, выживаемости, вариантов поражения внутренних органов по данным аутопсий, сроков от момента первых симптомов до постановки диагноза. Всего за период с 1979 по 2018 гг. было отобрано 183 пациента с АТ, госпитализированных в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Из 183 больных в исследование было включено 135 пациентов, которые соответствовали критериям классификационных систем: ACR (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически. Среди 135 пациентов было 97 женщин и 38 мужчин. Медиана продолжительности заболевания составила 10 [4–17] лет. Медиана длительности от первых симптомов составила 3 [1–6] года. Были представлены и проанализированы протоколы 22 аутопсий, из которых 12 умерших мужчин и 10 умерших женщин. Медиана возраста женщин на момент летального исхода составила – 34,6 [31–40] года, мужчин – 46,6 [36–56] лет. Медиана длительности заболевания составила 4,5 [2–10] года.

Вторая часть работы – исследование «случай – контроль». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, PAI-1 и их роль в развитии сосудистых событий у пациентов с АТ. В исследование на условиях подписания добровольного информированного согласия включены пациенты с АТ: 34 женщины (медиана возраста 49 [36–61] лет) и 9 мужчин (медиана возраста 38 [31–45] лет). Медиана продолжительности заболевания у женщин составила 11,5 [5–20] лет, у мужчин – 5 [3–16] лет. Все 43 пациента были отобраны по классификационным критериям ACR (1990), но также соответствовали классификационным критериям Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996). Группу контроля составили 130 практически здоровых лиц (105 женщин (медиана возраста – 34 [31–39] года и 25 мужчин (медиана возраста – 38,5 [35–49] лет) без сосудистых событий и ревматологических заболеваний в анамнезе, подобранных по полу и возрасту, проходивших плановое или диспансерное обследование в поликлинике или стационаре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Третья часть работы – одномоментное исследование – добровольный анонимный опрос с помощью разработанного опросника 200 врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу. Среди них 50 терапевтов, 25 неврологов, 21 гастроэнтеролог, 18 ревматологов, 28 кардиологов, 45 педиатров, 13 нефрологов. Критерии исключения в

исследовании: невозможность или нежелание подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В результате исследования было показано, что

1. При проведении бинарной логистической регрессии по результатам многофакторного анализа факторами неблагоприятного прогноза выживаемости при АТ определены: мужской пол ($p = 0,013$, AOR [95%-й ДИ]: 4,11 [1,36–12,46]), наличие сердечно-сосудистых событий ($p = 0,001$, AOR [95%-й ДИ]: 26,97 [5,45–133,4]), длительность более четырёх лет от момента первых симптомов до верификации диагноза заболевания ($p = 0,002$, AOR [95%-й ДИ]: 5,91 [1,88–18,57]). Наиболее распространенной причиной смерти явились значимые сердечно-сосудистые события – 75,8% случаев.

2. Сочетанное поражение артерий определяет морфологические изменения внутренних органов при АТ: сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка (82,3%), постинфарктный кардиосклероз (35,2%)), почек (ангиогенный нефросклероз (83,3%)), головного мозга (инфаркт головного мозга (75%)).

3. Протромботические полиморфизмы генов тромбофилии и их сочетания значимо чаще регистрируются у пациентов с АТ, по сравнению с группой контроля, однако, несмотря на их высокую частоту они не ассоциировались с сосудистыми нарушениями. Пациенты с АТ значимо чаще являются носителями полиморфизмов гена, кодирующего белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин (ITGA2) ($p = 0,001$; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237), PAI-1 ($p = 0,033$; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391). Носительство полиморфизмов генов ITGA2(СТ/ТТ), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена I типа) (5G4G/4G4G) не являются значимым для прогноза развития сосудистых событий в группе больных АТ.

4. Выявлен недостаточный уровень информированности практикующих врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области об основных клинических проявлениях и критериях диагноза артериита Такаясу.

Помимо ревматологов полученные результаты могут быть полезны практическим врачам других специальностей: терапевтам, врачам общей практики. Высокая частота распространенности атеросклеротического поражения артерий у умерших пациентов с АТ (95,4%) при медиане длительности заболевания 4,5 [2–10] года свидетельствует о необходимости ранней диагностики и своевременной коррекции атерогенных нарушений. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизмов генов тромбофилии,

в совокупности с общепринятыми методами исследования, может быть использовано при диагностике артериита Такаёсу. С учетом высокой частоты органических поражений, показано тщательное изучение состояния внутренних органов и систем при обследовании пациентов с АТ. Особенности клинических проявлений и принципов диагностики системных васкулитов должны являться обязательным компонентом образовательных программ врачей различных специальностей.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. На общую выживаемость пациентов с артериитом Такаёсу негативное влияние оказывают следующие факторы: мужской пол ($p = 0,013$), наличие сердечно-сосудистых событий ($p = 0,001$), длительность более четырех лет от момента первых симптомов до установления заболевания ($p = 0,002$). Наиболее частыми причинами смерти являются сосудистые события – 75,8 % случаев.

2. Поражения внутренних органов пациентов с артериитом Такаёсу напрямую связаны с ремоделированием сосудистой стенки, а также обуславливаются коморбидным фоном. Артериит Такаёсу характеризуется высокой распространенностью атеросклеротического поражения артерий (95,4% случаев), несмотря на молодой возраст пациентов.

3. Пациенты с АТ значимо чаще являются носителями полиморфизмов генов ITGA2 ($p = 0,001$; ОШ = 3,414; ДИ = 1,610–7,237), PAI-1 ($p = 0,033$; ОШ = 2,631; ДИ = 1,083–6,391) по сравнению с группой контроля. Для пациентов с АТ характерно сочетание двух и более ($p = 0,010$; ОШ = 2,615; ДИ = 1,239–5,522), четырёх и более полиморфизмов генов тромбофилии ($p = 0,024$; ОШ = 2,573; ДИ = 1,112–5,955) по сравнению с группой контроля.

4. Уровень информированности врачей амбулаторно-клинических подразделений медицинских организаций Свердловской области о клинических проявлениях и критериях диагноза АТ, а также о применении клинических рекомендаций в диагностике АТ следует рассматривать как недостаточный.

Заключение

Проведена экспертиза рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Клинико-прогностические факторы риска и структура органических поражений при Артериите Такаёсу», представленных Бородиной И.Э., на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.27 Ревматология. В автореферате и материалах 12 статей, опубликованных в центральных рецензируемых журналах, включённых в Перечень ВАК при Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные

результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в полной мере отражены основные положения исследования.

Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. Насоновой.

Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

Егорову Ольгу Николаевну, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории тромбовоспаления отдела системных ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»,

Шилкину Наталию Петровну, доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

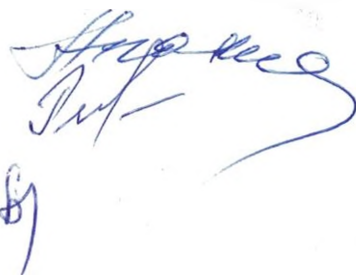
В качестве ведущего учреждения – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Члены экспертной комиссии диссертационного совета:

д.м.н., проф. Ананьева Л. П.

д.м.н., проф. Решетняк Т. М.

д.м.н. Попкова Т. В.



Подпись д.м.н., проф. Ананьевой Л.П., д.м.н., проф. Решетняк Т.М., д.м.н., Попковой Т.В. заверяю

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



О.А. Никитинская