

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шилкиной Наталии Петровны на диссертационную работу Бородиной Ирины Эдуардовны «Клинико-прогностические факторы риска и структура органных поражений при артериите Такаясу», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности Ревматология 3.1.27

Актуальность темы исследования

Системные васкулиты (СВ) характеризуются воспалительными и некротическими изменениями сосудистой стенки с вовлечением в патологический процесс сосудов разных регионов и любого калибра — от аорты до капилляров. СВ относятся к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, которые характеризуются высокой распространенностью, трудностью диагностики, которая растянута во времени, так что диагноз ставится поздно. Указанные факторы определяют быстрое развитие инвалидности и неблагоприятный прогноз для жизни. Дифференциальная диагностика также является довольно сложной, так как клинические симптомы СВ нередко характеризуются наличием «перекрещивающихся синдромов».

В 1908 году японский офтальмолог Макито Такаясу диагностировал заболевание, основными проявлениями которого являются нарушение зрения и отсутствие пульса на лучевой артерии.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) изучаемое заболевание отнесено к XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» Блок М30-М36 и получило код М31.4 «Синдром дуги аорты (Такаясу)».

В то же время в последние годы широко обсуждается вопрос о замене эпонимов-названий заболеваний по имени впервые описавших их авторов. Американский колледж ревматологии, Американское общество нефрологии и Европейская противоревматическая лига рекомендовали постепенный переход от «уважаемых эпонимов» к болезнь-описательной или включающей этиологию номенклатуре. Заболевание имеет много синонимов: «синдром дуги аорты», «болезнь отсутствия пульса» и другие. В отечественной практике стал шире использоваться термин «неспецифический аортоартериит», что также требует обсуждения.

До недавнего времени отсутствие других диагностических подходов, кроме клинических и морфологических, в значительной мере затрудняло выявление васкулитов. При АТ прижизненная морфологическая диагностика затруднительна, вследствие невозможности проведения биопсии крупных сосудов, именно поэтому масштабные морфологические исследования достаточно затруднительны и чаще всего описываются как серии случаев. В последние годы выявлено более раннее развитие атеросклероза у больных с аутоиммунными процессами. Помимо традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциация между СВ и атеросклерозом может быть обусловлена дополнительными факторами риска – системным воспалением и аутоиммунными процессами.

Результаты генетических исследований указывают на связь между генотипом HLA B-52 и артериитом Такаясу. По данным последних полногеномных исследований, восприимчивость к АТ связана с носительством однонуклеотидных полиморфизмов генов IL12B и FCGR2A/3. В последнее время роль полиморфизмов генов тромбофилии ассоциируется не только с тромботическими осложнениями, но и с риском развития артериальной гипертензии, неинфекционного эндокардита у пациентов с системными васкулитами, что подтверждается публикациями полученных результатов научных исследований.

Диагностика СВ до настоящего времени вызывает трудности, тем более, что при постановке диагноза используются классификационные критерии СВ, которые были разработаны АСР в основном для эпидемиологических исследований.

Представленная работа Бородиной И.Э., в которой подробно изучены различные клинические варианты болезни Такаясу, разработаны методы ранней диагностики и дифференциального диагноза, а также принципы обследования больных в амбулаторных условиях, является важной и актуальной, имеющей непосредственный выход в клиническую практику.

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

Формулировка цели и задач диссертационной работы Бородиной И.Э., комплексность, адекватность и последовательность избранных методов определяют достоверность полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации, полученные в ходе диссертационного исследования, подтверждаются достаточным объемом выборки и состоят из нескольких частей. Первая часть работы – ретроспективное когортное исследование. Проведен анализ причин смерти, выживаемости, вариантов поражения внутренних органов по данным аутопсий, сроков от момента появления первых симптомов до постановки диагноза.

Обращает на себя внимание значительное количество наблюдаемых больных, проведение их комплексного обследования, что позволило автору сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Всего за период с 1979 по 2018 годы 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: АСР (1990), Н. П. Шилкиной и соавт. (1994), модифицированным критериям Ishikawa (1996), и/или диагноз был подтвержден морфологически.

Морфологические исследования представлены протоколами 22 аутопсий и шестью морфологическими материалами, которые были получены прижизненно при проведении оперативных вмешательств пациентам с АТ. Среди 135 пациентов было 97 женщин и 38 мужчин.

Вторая часть работы – исследование «случай – контроль». Оценена частота носительства полиморфизмов генов FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FGB, 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 и 9 мужчин. 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).

Третья часть работы – одномоментное исследование – добровольный анонимный опрос с помощью разработанного опросника 200 врачей амбулаторно-поликлинических подразделений медицинских организаций Свердловской области на предмет осведомленности об артериите Такаясу. Полученные данные статистически проанализированы, результаты и выводы математически достоверны.

По материалам диссертации представлено 13 печатных работ, в том числе 12 статей в изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией, 1 статья в англоязычном журнале, индексируемом в базах Scopus и Pubmed. Судя по представленным статьям, работа над диссертационным исследованием началась с 2016 года и ежегодно автором были представлены публикации по проделанной работе, что указывает на последовательные этапы наблюдения соискателя за указанным контингентом больных.

Результаты исследования прошли апробацию на многих отечественных и международных научно-практических конференциях. Полученные данные были представлены как на конференциях в ФГБОУ ВО «Уральский государственный педагогический университет» в городе Екатеринбурге, Форуме ревматологов Уральского федерального округа, на Национальных

конгрессах, а также на международных научных мероприятиях: Евразийских конгрессах и на ежегодном конгрессе Европейского альянса ассоциации ревматологов EULAR.

Научная новизна и практическая значимость

Основные положения и результаты диссертации Бородиной И.Э. отличаются новизной. Диссертация выполнена с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки, и проведена в достаточном объеме. Все результаты, положения и выводы научно обоснованы, соответствуют теме и направлению работы, используемые методы обследования больных информативны.

Следует отметить, что по результатам молекулярно-генетического исследования получены данные о высокой частоте носительства полиморфизмов генов тромбофилии у пациентов с АТ.

Представлена комплексная морфологическая характеристика патологии внутренних органов, ассоциированной с артериитом Такаясу, а также раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротических поражений.

В 1980 году морфологические аспекты системных васкулитов, включая болезнь Такаясу, были изложены в монографии Н.Е.Ярыгина, В.А.Насоновой, Р.Н.Потехиной «Системные аллергические васкулиты». В диссертационной работе Бородиной И.Э. комплексная морфологическая характеристика патологии внутренних органов, ассоциированной с артериитом Такаясу, представлена на современном уровне. Предложена прогностическая модель для определения риска развития летального исхода у пациентов с артериитом Такаясу.

С использованием разработанного опросника автором была установлена недостаточная осведомленность врачей о диагностике и современных подходах к лечению АТ. Как весьма положительный результат, следует отметить, что на основании полученных данных диссертационного исследования создан информационный портал для врачей и пациентов

www.takayasub6.ru с целью повышения возможностей диагностики, лечения и прогнозирования течения заболевания.

Основные положения диссертационного исследования включены в учебное пособие «Артериит Такаясу» для клинических ординаторов и врачей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Данные, представленные в диссертационном исследовании, включены в занятия студентов, интернов и ординаторов, в циклы усовершенствования врачей-ревматологов на кафедре госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую практику ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», используется в деятельности Министерства здравоохранения Свердловской области.

Оценка содержания работы

Диссертационное исследование Бородиной И. Э. представляет собой законченный научный труд. Диссертационная работа изложена на 123 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 234 источника, из них – 42 работы отечественных и 192 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком, содержит клинические примеры. Представлено описание двух клинических случаев.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования; формулируется цель и основные задачи работы; описывается предлагаемый автором подход к решению поставленных задач; характеризуется степень новизны полученных результатов.

Обзор литературы написан понятным языком, используемые источники имеют непосредственное отношение к предмету исследования, освещают как

теоретические, так и практико-ориентируемые вопросы, что свидетельствует о глубоких познаниях автором изучаемой проблемы. В главе «Материалы и методы» описаны этапы проведенной работы. В третьей, четвертой и пятой главах, посвященных собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. Выводы, сделанные по результатам исследования, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важное значение для клинической практики.

Существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. Автору указаны технически устранимые недочеты.

Вопросы:

1. Как Вы относитесь к предложению о замене названия «болезнь Такаясу» термином «неспецифический аортоартериит»?
2. Как влияла активность процесса на исход заболевания?
3. Какие лабораторные тесты были использованы для диагностики тромбообразования?
4. Как полученные вами данные можно использовать для профилактики тромбозов у данной категории больных?

Заключение

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, характеризуют результаты проведенных исследований.

Уровень решаемых задач представляется соответствующим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27- Ревматология.

Диссертационное исследование Бородиной Ирины Эдуардовны «Клинико-прогностические факторы риска и структура органных поражений при артериите Такаясу» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335; от 01.10.2018 г. № 1168; от 20.03.2021 г. № 426), а ее автор, Бородина Ирина Эдуардовна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27- Ревматология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
пропедевтики внутренних болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Шилкина Н. П.

Подпись Шилкиной Н.П. «заверяю»:

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук доцент



Староверов И.Н.

« 19 » 12 2023