

«Утверждаю»

ВРИО директора

ФГБНУ НИИР им.В.А. Насоновой

Профессор, д.м.н. А.М.Лиля

19 декабря 2017 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального Государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» выполнена во втором ревматологическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Годзенко Алла Александровна работала в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении Дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на кафедре ревматологии в должности доцента; по совместительству в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в научно-консультативном отделении в должности врача-ревматолога.

В 1985 г. окончила 1 Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова по специальности «лечебное дело».

В 1997 г. решением диссертационного совета Института ревматологии РАМН была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук - «Особенности клиники и течения сочетанных форм серонегативных спондилоартритов», специальность - ревматология (14.00.39).

Научный консультант: Бадюкин Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» выполнена по проблеме «Ревматология».

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 10 от 13.10.2015. Тема диссертационной работы была

заслушана и одобрена на заседании научной проблемной комиссии ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №14 от 30.11.2015г.; рекомендована к утверждению Советом терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №7 от 21.01.2016г.; утверждена Учёным советом ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №1 от 26.01.2016г.

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

В работе представлены результаты обследования 452 больных анкилозирующим спондилитом (АС). Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им В.А.Насоновой, в стационаре или амбулаторно, в течение не менее 5 лет. Кроме того, были выполнены 2 дополнительных исследования с участием 248 больных увеитами, из которых 49 пациентов с подтверждённым АС вошли в основную группу исследования. Таким образом, всего в исследование вошёл 651 человек.

В основной группе исследования, состоявшей из 452 больных АС, преобладали HLA-B27-позитивные мужчины. Средний возраст больных на момент наблюдения составил 31, 8 лет, средний возраст начала болезни – 19 лет, средняя длительность болезни – 11,5 лет. У 51,7% больных была аксиальная форма АС, у 48,3% - периферический артрит, у 46% - коксит.

В дополнительное исследование значения оценки увеита для ранней диагностики АС вошли 105 пациентов с разными формами увеитов, направленных офтальмологами в Институт с целью уточнения природы увеита. В исследование сравнения антигенов гистосовместимости (HLA) I класса вошли 148 человек с передним увеитом (ПУ): из них у 52 был спондилоартрит (СПА), у 96 не было СПА.

В результате обследования 452 больных АС была показана высокая частота внескелетных проявлений (ВП): по крайней мере одно ВП за период болезни выявлено у 218 (48%) человек. Наиболее частыми ВП были увеит - 140 (30%) пациентов, нарушение проводимости – у 61(13,4%), утолщение/дилатация аорты и клапанов сердца – у 71из172 (41,2%). Реже наблюдались нефрит – у 16(3,5%), ВЗК - у16(3,5%), псориаз – у 17(3,7%),

Детально проанализированы клинические проявления и течение увеита при АС. Оценка 140 пациентов с увеитом показала, что более, чем у половины больных (58%) дебют увеита состоялся в первые 10 лет болезни, у 26% - до начала АС, реже всего – 15% - в более поздние сроки болезни (позже 10 лет). У подавляющего большинства пациентов было изолированное поражение передних отделов глаза (иридоциклит) – 84%, у 14% был панувеит (поражение 2 и более отделов глаза) и только у 2 пациентов – изолированный задний увеит. У 87,1% пациентов было одностороннее поражение, в том числе, у 32% - поочерёдное; 2-сторонний увеит отмечен у 12,8%. У ¼ пациентов увеит протекал с частыми рецидивами: 3 и более в год. При этом у 24% пациентов к моменту наблюдения было более 10 атак, и у 12% наблюдалось хроническое течение увеита, когда в период клинической ремиссии сохранялись офтальмоскопические признаки воспаления. У 32% больных средняя

продолжительность обострений была от 12 дней до 1 месяца, и у 20% - более 1 месяца.

Продemonстрирована высокая частота осложнений, влияющих на зрение, которые были выявлены почти у 1/3 больных. При этом была выявлена положительная корреляция между частотой и длительностью обострений и развитием осложнений, что позволило разработать критерии тяжести увеита при АС для использования в ревматологической практике.

Сравнение распределения HLA 1 класса в группах ПУ со СпА и ПУ без СпА, выполненное по 3 локусам (A, B, Cw), подтвердило ассоциативную связь антигена HLA-B27 с ПУ, частота которого была достоверно выше в обеих группах ПУ в сравнении с контролем, а также достоверно выше в группе ПУ+СпА в сравнении с ПУ без СпА.

Проведена оценка эффективности различных методов противорецидивного лечения увеита при АС. Сравнение частоты обострений увеита у больных на фоне комбинированной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и сульфасалазином и монотерапии НПВП продемонстрировало, что у пациентов с частотой обострений более 3 атак в год не было достоверного различия между монотерапией НПВП и комбинированной терапией. Среди пациентов с частотой обострений не более 3 в год частота атак на фоне комбинированной терапии была достоверно ниже, чем на монотерапии НПВП.

Оценка эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) у 48 пациентов с рецидивирующим увеитом продемонстрировала достоверное уменьшение количества атак увеита как для каждого из 3 препаратов – инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, так и для всей группы в сравнении с традиционной терапией. На основании оценки эффективности различных методов лечения увеита разработан алгоритм лечения рецидивирующего увеита при АС.

На основании анализа клинических проявлений у 105 пациентов с разными формами увеитов разработан алгоритм диагностики СпА на основании клинической оценки увеита. Показано, что такие характеристики, как дебют увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение передних отделов глаза, острое рецидивирующее течение, ассоциация с HLA B27 имеют позитивную предсказательную ценность для диагностики АС и других СпА.

В работе продемонстрировано частое вовлечение проводящей системы сердца, аорты и клапанов при АС. Нарушение проводимости сердца выявлено у 61 из 433 пациентов (14,1%), из них у 5 была полная атриовентрикулярная блокада с имплантацией электрокардиостимулятора.

Изменения аорты и клапанов сердца выявлены у 71 из 172 (41,2%) больных. При этом у 9 человек были пороки сердца, потребовавшие протезирования аортального или митрального клапана. Отмечен молодой возраст пациентов на момент выявления изменений аорты или клапанов сердца – 38, 1 лет, а также возможность развития этих изменений в ранние сроки болезни.

Автором впервые выполнена позитронно-эмиссионная томография 5 больным АС с подозрением на активный аортит, что подтвердило воспалительную природу изменений в аорте.

Проведена проспективная оценка 45 пациентов с исходными изменениями аорты и клапанов с повторным выполнением эхокардиографии (Эхо-КГ) через 1-5 лет, которая выявила отрицательную динамику у 60,0% больных, как в виде вновь появившихся изменений - дилатации аорты, утолщения клапанов, субаортального утолщения, так и нарастания имеющихся изменений.

На основании анализа ЭКГ и Эхо-КГ пациентов с АС сформулированы основные характеристики поражения сердца при АС: локализованное поражение основания аорты и зоны аорто-митрального соединения, дилатация аорты с аортальной регургитацией, формирование гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения («subaortic bump»), утолщение аортального или митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости.

Отдельно проанализированы группы больных с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), псориазом, нефритом. Особенностью группы АС с ВЗК была высокая воспалительная активность, определяемая по уровню BASDAI и лабораторным параметрам, частая потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП) и глюкокортикоидах (ГК), наличие других ВП. Тяжелое течение ВЗК наблюдалось у 4 из 16 пациентов.

В группе с псориазом у 2 пациентов было тяжелое поражение кожи. У большинства больных отмечалась поздняя стадия сакроилиита и спондилита. Периферический артрит с вовлечением крупных суставов наблюдался у 7 (41,2%) пациентов, у остальных было аксиальное поражение.

Нефрит у 17 больных АС проявлялся преимущественно гематурией разной степени выраженности, у 4 человек наблюдалась снижение скорости клубочковой фильтрации. У всех пациентов этой группы была высокая воспалительная активность.

В работе выявлено частое сочетание ВП: у 79 из 218 (36%) больных АС, в том числе сочетание увеита и признаков поражения сердца - у 67 из 218 (30,7%).

Проведена сравнительная оценка групп больных с ВП и без ВП, которая показала, что у больных с ВП достоверно чаще в сравнении с больными без ВП наблюдался артрит периферических суставов, лихорадка, анемия, применялась терапия ГИБП и ГК, что характеризует ВП как показатель воспалительной активности и тяжести болезни.

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением корректных методов статистической обработки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Все представляемые к защите данные получены автором лично. Результаты являются подлинными и оригинальными.

В рамках данной диссертационной работы автором лично выполнено следующее: ведение пациентов, включая первичные консультации, стационарное обследование и лечение в качестве лечащего врача и последующее длительное наблюдение. все пациенты с ВП осматривались и наблюдались автором лично; определение актуальности проблемы на основании данных литературы и собственной клинической практики; разработка дизайна, цели и задач исследования; разработка тематических карт для пациентов; формирование выборки и групп пациентов; сбор информации, на основании которой выполнен последующий анализ данных; полная статистическая обработка полученных результатов.

Научная новизна

Впервые в РФ на большом клиническом материале по результатам длительного наблюдения дана детальная характеристика ВП АС с оценкой их частоты и структуры, что позволило продемонстрировать системный характер воспаления при АС, включающий поражение не только позвоночника и суставов, но и других органов.

Дана подробная характеристика течения и исходов увеита у больных АС, продемонстрировано влияние рецидивирующего течения увеита при АС на развитие осложнений и нарушение зрения.

Впервые показана значимость клинической оценки увеита для ранней диагностики АС и других СпА, что позволило определить факторы, способствующие выявлению АС у больных увеитом.

Впервые в РФ оценено влияние различных методов лечения, в том числе, ГИБП, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), НПВП на частоту обострений увеита при АС.

Впервые в РФ выполнено сравнительное исследование HLA I класса у больных ПУ со СпА и без СпА, что подтвердило приоритетную роль антигена HLA-B27 в развитии спондилита и увеита.

На большом клиническом материале оценена частота кардиальной патологии при АС: изменений клапанов сердца и аорты, нарушений проводимости, их клиническое значение и эволюция; выявлены клинко-инструментальные особенности поражения сердца при АС. Длительное проспективное наблюдение позволило продемонстрировать прогрессирование повреждения аорты и клапанов сердца с возможностью развития гемодинамически значимых пороков сердца.

Впервые при АС выполнена ПЭТ с целью визуализации активного воспаления в аорте и показаны возможности этого исследования для диагностики аортита при АС.

Показано частое сочетание ВП у одного больного, продемонстрированы особенности их взаимоотношения с другими клиническими параметрами АС.

На основании комплексной оценки ВП представлены как самостоятельный критерий тяжести АС, влияющий на течение, прогноз и выбор тактики лечения.

Практическая значимость

Результаты работы продемонстрировали, что ВП у больных АС требуют своевременного выявления, динамического наблюдения, комплексной оценки с участием специалистов разного профиля: ревматологов, офтальмологов, кардиологов и кардиохирургов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов. Тщательное наблюдение и рациональная терапия пациентов с ВП позволит избежать серьёзных осложнений с нарушением функции органов.

Анализ клинических проявлений увеита при АС позволил разработать алгоритм диагностики АС и других СпА на основе особенностей клиники и течения увеита. Сочетание таких признаков, как начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отдела глаза, острое рецидивирующее течение увеита характерно для АС и других СпА. Эти признаки, наряду с HLA-B27, следует учитывать ревматологам и офтальмологам при дифференциальной диагностике увеита.

На основании оценки эффективности различных методов лечения увеита при АС разработан алгоритм лечения рецидивирующего увеита: пациентам с частотой обострений не более 3 в год в качестве компонента комплексной терапии рекомендуется сульфасалазин. В случаях тяжёлого, часто рецидивирующего течения увеита (более 3 обострений в год) показано назначение более активной терапии – ингибиторов ФНО α .

Клинико-инструментальная оценка поражения сердца при АС продемонстрировала возможность малосимптомно протекающего воспалительного процесса в основании аорты и клапанах сердца, который имеет тенденцию к прогрессированию и может приводить к структурным повреждениям. Знание особенностей поражения сердца при АС диктует необходимость раннего выявления и последующей динамической Эхо-КГ-оценки изменений со стороны сердца, которую целесообразно выполнять систематически всем пациентам с АС.

Знание особенностей системных проявлений АС позволит врачам разных специальностей, в первую очередь, офтальмологам, терапевтам, кардиологам, своевременно направлять пациентов к ревматологам для выявления АС.

Апробация диссертации

Результаты работы были представлены в виде устных и постерных докладов на следующих мероприятиях: V Съезд ревматологов России, Москва, 2009г - «Поражение сердца при анкилозирующем спондилите»; VII Съезд ревматологов России, Москва, 2017г – «Увеит при анкилозирующем спондилите: новые данные по применению ингибиторов ФНО α », «Динамика изменений аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом»; 2-я Российская конференция по спондилоартритам «SpArKLe», Суздаль, 2013 «Увеит и спондилоартриты»; Всероссийская конференция «Спондилоартриты в 21 веке», Казань, 2016г – «Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита», III Междисциплинарный саммит по вопросам лечения аутоиммунных заболеваний, Сочи, 2017 – «Увеит и спондилоартриты: разные проявления

одного заболевания: пересечение терапевтических подходов»; Ежегодный европейский конгресс ревматологов, Копенгаген, 2009г - «Relationship between uveitis and cardiac disease in Ankylosing spondylitis»; Ежегодный европейский конгресс ревматологов, Париж,- «Course and outcome of uveitis in patients with ankylosing spondylitis»; Ежегодный европейский конгресс ревматологов, Рим, 2015 - «Effect of sulfasalazine on decrease of uveitis flares in patients with ankylosing spondylitis».

По материалам работы опубликовано 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).

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с АС. Алгоритмы клинической оценки и лечения рецидивирующего увеита, принципы диагностики и ведения поражения сердца и других ВП у больных АС повышают эффективность диагностики и дифференцированной терапии АС. Методика ранней диагностики спондилоартрита на основании клинической оценки увеита, алгоритм противорецидивного лечения увеита используются офтальмологами и внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Материалы работы внедрены в процесс обучения слушателей циклов последипломного образования кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России в разделах «Воспалительные заболевания суставов и позвоночника», «Дифференциальная диагностика заболеваний суставов», «Методы лечения ревматических заболеваний».

Результаты анализа клинических проявлений, течения и лечения увеита легли в основу анкеты для выявления увеита у пациентов с АС, размещенной на сайте «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» <http://bbehtereva.ru/>.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Годзенко Аллы Александровны «Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита: клиника, течение, прогноз» рекомендуется к

защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. На заседании присутствовало 89 человек, из них 35 членов учёного совета. Результаты голосования: "за" - 35 человек, "против" - нет, "воздержалось" - нет, протокол № 26 от 21 ноября 2017 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова