

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Иващенко Наталии Фёдоровны на тему: «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### *Актуальность избранной темы*

Анкилозирующий спондилит является одним из наиболее распространенных иммуно-воспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеющим глобальное медико-социальное значение. Несмотря на общность иммунопатогенеза и клинических проявлений объединяющих целый ряд заболеваний в группу спондилоартритов (СпА), анкилозирующий спондилит (АС) характеризуется уникальными отличительными особенностями. Существенный прогресс в понимании иммунопатогенеза АС достигнут за два последних десятилетия, когда было конкретизировано участие всего спектра цитокинов. Генетическая детерминированность развития АС является предметом активного научного поиска, но еще более перспективным представляется тщательный анализ результатов секвенирования генома с определением предикторной роли в фенотипических особенностях течения исходов заболевания, практического решения многогранных задач персонификации диагностики и лечения больных АС. Изучение ассоциации вариантов однонуклеотидных полиморфизмов является перспективным и неизученным направлением.

Вовлечение в патологический процесс сосудов, органные поражения во многом определяют прогноз больного АС. Класс-специфическими для всей группы СпА внескелетными проявлениями являются поражения глаз, кишечника, кожи. Клинически значимое поражение основания аорты и аортального клапана является относительно редким внескелетным проявлением АС и фактически исключенным из современной концепции СпА. Чаще всего эти изменения носят субклинический характер и остаются вне фокуса внимания врачей. При этом задача по оценке и снижению риска сердечно-сосудистой смертности, количества нефатальных сосудистых катастроф у больных ИВРЗ не решена и является глобальной медицинской проблемой. Имеющиеся калькуляторы по оценке кардиоваскулярного риска, включая SCORE, QRISK и др., условно применимы у данной категории больных.

Особую актуальность приобретает научный поиск ранних маркеров поражения сосудистого русла и оценки сердечно-сосудистого риска у больных АС. Механизмы изменения сосудистой стенки при АС носят многокомпонентный характер, обусловлены воздействием на эндотелий как традиционных проатерогенных факторов, так и персистирующим системным воспалением. Одним из интегральных маркеров раннего сердечно-сосудистого риска является артериальная ригидность. До настоящего времени опубликованы немногочисленные работы по изучению показателей сосудистой жесткости у

больных АС, результат ГЗы которых разнонаправлены.

Таким образом, предусмотренное дизайном работы Иващенко Н.Ф. исследование показателей артериальной ригидности во взаимосвязи с генетическими маркерами и особенностями клинической картины заболевания у больных анкилозирующим спондилитом представляет большой научный интерес.

### ***Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Автором впервые показана взаимосвязь показателей артериальной ригидности с клиническими и лабораторными параметрами активности анкилозирующего спондилита и функциональными индексами. Впервые доказано, что у больных АС на фоне нормотензии происходит повышение основных показателей артериальной ригидности: скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, центрального систолического и диастолического давления, центрального пульсового давления, индекса аугментации, средне систолического и средне диастолического давления. Выявлено повышение среднесуточных и дневных показателей аортального давления, скорости распространения пульсовой волны минимальной, средней и максимальной за сутки. При исследовании суточных профилей установлено, что более чем у половины больных не происходит достаточного снижения артериального давления в ночное время, коррелирующее с выраженностью воспалительной боли в спине.

Определены характерные для анкилозирующего спондилита генетические особенности, выражающиеся частым носительством среди европеоидной расы, уроженцев Забайкальского края гомозиготного генотипа АА гена ИЛ10 – 592СА, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- $\alpha$ , гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10 у пациентов относительно здоровых лиц. Установлена связь генотипа СТ гена ИЛ10-819СТ, АА гена ИЛ10-592СА, аллели G и генотипа GG гена ФНО $\alpha$ -308GA с высоким риском развития анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы и носительства генотипа CC гена ИЛ10-819СТ, аллели A и генотипа GA гена ФНО $\alpha$ -308GA – с низкой вероятностью развития данной патологии.

Впервые определены методом бинарной логистической регрессии прогностические факторы формирования артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом – носительство полиморфизма 31TC ИЛ1 $\beta$ , возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита.

***Теоретическая и практическая значимость работы*** заключается в том, что соискателем установлены некоторые клинико-патогенетические закономерности, генетические особенности формирования сердечно-сосудистых осложнений у лиц, страдающих анкилозирующим спондилитом, показана ассоциация носительства генотипа СТ гена ИЛ10-819СТ, генотипа АА гена ИЛ10-

592CA, аллели G и генотипа GG гена ФНО $\alpha$ -308GA с формированием патологии у представителей европеоидной расы респондентов Забайкальского края, установлена зависимость показателей центрального давления, сосудистой жесткости со значениями индексов активности заболевания, параметров липидограммы, функциональных проб, характеризующих подвижность позвоночника. Автором обоснована целесообразность определения риска развития артериальной ригидности у больных АС с целью оптимизации диспансерного наблюдения, своевременной профилактики и снижению сердечно-сосудистого риска.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность***

Автором использованы современные клиничко-инструментальные и лабораторные методы. Молекулярно-генетические исследования проведены в соответствии с мировой практикой подобного рода ассоциативных исследований. Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации. Уровень проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам. Диссертантом проанализировано большое количество клинического материала, что подтверждает достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ различного уровня, из них 6 статей – в рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени, 1 из которых – в журналах из перечня изданий, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 3 – в зарубежных журналах.

Диссертационная работа Иващенко Н.Ф. является хорошо спланированным законченным научным исследованием. Диссертация написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, легко и с интересом читается и отличается логической последовательностью представления результатов работы. Научный труд изложен на 137 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 77 работ отечественных и 98 – зарубежных авторов, приложений. Текст иллюстрирован 21 таблицей и 16 рисунками.

Во введении автор обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретизированы вытекающие из нее задачи. Обзор литературы отражает все современные аспекты вопросов, затронутых в диссертации. Во 2-й главе подробно описаны материалы и

методы исследования. Автор сформировал репрезентативные группы больных. Необходимо отметить наличие сложных и многочисленных клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования, которые позволили решить поставленные задачи. Метод аппланационной тонометрии, проведенный автором, консенсусом экспертов признан золотым стандартом исследования артериальной ригидности. В 3-й главе приводятся результаты собственных исследований, где автор описал закономерности изменений показателей аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны, суточного мониторирования центрального аортального давления, особенности генетических полиморфизмов некоторых цитокинов у больных АС, представил способ прогнозирования риска формирования артериальной ригидности, привел клинические примеры. Изложение собственных данных представлено достаточно логично и последовательно.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведен их глубокий анализ и сопоставление с данными литературы. Результаты проведенных исследований отражены в шести выводах, их научная новизна не вызывает сомнений.

Практические рекомендации касаются методов и объемов инструментального и лабораторного обследования больных анкилозирующим спондилитом с целью своевременной диагностики и коррекции артериальной ригидности, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Автореферат в полном объеме соответствует основным положениям диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Требуют уточнения следующие вопросы:

1. В исследуемую группу включены 16 пациентов с воспалительными изменениями костной ткани (остеитом) в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ, но не имеющих рентгенологических изменений по данным обзорной рентгенографии таза. В данной клинической ситуации может быть диагностирован нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-аксСпА), но не анкилозирующий спондилит (АС). Уточните основание для включения этих пациентов в исследуемую группу.
2. Результаты исследования мобильности позвоночника в исследуемой группе свидетельствуют о имеющихся значительных функциональных ограничениях у части пациентов (таблица №2). Уточните результаты тестов BASMI среди пациентов, которым проводилась аппланационная тонометрия.
3. Необходимо уточнить практическую рекомендацию №2. Какова цель определения риска развития артериальной ригидности на основании расчета коэффициента артериальной ригидности.

## **Заключение**

Таким образом, диссертация Иващенко Наталии Фёдоровны «Артериальная ригидность и генетический полиморфизм некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, позволившим решить актуальную научную задачу по изучению клинических, генетических, гемодинамических особенностей течения анкилозирующего спондилита, что имеет теоретическую и практическую значимость для медицины. Полученные соискателем научные результаты соответствуют п.1 «изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний», п.2 «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, биохимических и других методов исследования» и п.3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Работа Иващенко Н.Ф. соответствует требованиям п. 9 «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Проректор по научной работе,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней и терапии с курсом ПО  
ФГБОУ ВО "Красноярский государственный  
медицинский университет имени  
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

17 января 2023 года

Шестерня Павел Анатольевич

Данные о докторе медицинских наук, профессоре Шестерне Павле Анатольевиче заверяю.  
Ермичева Елена Валерьевна - начальник отдела кадров ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(391)2642718, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, 1.  
Раб. тел. +7 (391) 220-06-28  
Моб. тел.+7-902-940-76-16  
[sci-prorector@krasgmu.ru](mailto:sci-prorector@krasgmu.ru)