

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсом профподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России Носкова Сергея Михайловича на диссертацию Новиковой Анны Владимировны «Боль в спине у лиц молодого возраста в терапевтической практике: клинико-иммунологические и инструментальные сопоставления», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Среди всех болевых синдромов боль в спине (БС) занимает лидирующее положение. Наряду с головной болью, БС относится к одним из сложных синдромов, в развитие которых вносят вклад многочисленные факторы, как внешнесредовые, так и внутренние, включая генетические. Несмотря на многочисленные исследования, понять причины развития БС, определить нозологическую принадлежность зачастую невозможно, в связи с чем, хроническая БС вынесена в классификации МКБ-10 и МКБ-11 как отдельная нозологическая единица. БС у молодых людей – является актуальной медико-социальной проблемой, так как это вопрос сохранения здоровья и трудоспособности населения, предупреждения инвалидизации и сохранения качества жизни. Это вопрос ранней диагностики остеоартрита позвоночника и предупреждения развития дегенеративной болезни диска (ДБД), необходимости хирургических вмешательств на позвоночнике. БС, особенно в раннем возрасте (подростки, юноши) – предиктор развития ДБД. Очень важно в раннем возрасте выделять группы молодых людей с риском неблагоприятного течения БС в спине для динамического наблюдения и

лечения, проведения реабилитационных программ, воздействовать на модифицируемые факторы риска.

В современной медицине широко развиваются фундаментальные направления, в частности изучение молекулярно-клеточных основ любой патологии, в особенности иммунологических основ, которые предоставляют информацию о потенциальных биологических мишенях и формирует новые подходы к терапии заболеваний. Данный подход чрезвычайно перспективен в отношении основ поражения осевого скелета, особенно среди молодых лиц, когда репаративные возможности не угасли. Известно, что межпозвонковый диск, как и хрящевая ткань других локализаций, является бессосудистой структурой и иммунологически толерантна, что позволяет его рассматривать как самое загадочное и уязвимое звено позвоночно-двигательного сегмента. В этой связи крайне важно понять, есть ли в дегенерированных дисках активные иммунные процессы, могут ли они косвенно отражаться на системном уровне, есть ли пути спасения деградированного матрикса и клеток диска у лиц молодого возраста. Ответ на эти вопросы поможет открыть новые пути к лечению дегенерации позвоночника в молодом возрасте.

Таким образом, изучение особенностей клинического течения боли в спине у лиц молодого возраста, исходов ранее имеющегося болевого синдрома в отдаленном периоде, предрасполагающих факторов к неблагоприятным исходам, идентификация иммунологических основ прогрессирования межпозвонкового диска в молодом возрасте определяют актуальность диссертационной работы Новиковой А.В.

Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Новиковой А.В. базируется на достаточном количестве обследованных пациентов (всего 151 человек, 128 пациентов составили основную группу с БС, 59 мужчин и 69 женщин) и наличием контрольной группы (23 пациента молодого возраста, 10 мужчин и 13 женщин) в рамках комбинированного (катамнестического и «случай-контроль») когортного исследования.

В работе использованы современные методы обследования, включавшие в клиническую оценку валидированные опросники воспалительной боли в спине 2009 г., STarTBack 2019 г., индекс боли в нижней части спины Backache-Index и PainDetect, расчет риска БС для офисного работника по шкале BROW; высокоспецифичные лабораторные методы исследования, а именно молекулярно-генетический анализ (ПЦР) на выявление уровня экспрессии мРНК генов провоспалительных цитокинов лейкоцитах периферической крови, а также, что особенно значимо, в межпозвонковом диске; магнитно-резонансную томографию, обладающую максимальной визуализирующей способностью в отношении хрящевых, костных структур, мышечной и жировой ткани и связочного аппарата. Все это является достоинством работы исходя из поставленных цели и задач.

Все положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и непосредственно вытекают из данных, полученных соискателем в работе. Статистические методы обработки представлены на высоком уровне, что также обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Практические рекомендации могут быть внедрены в лечебно-диагностическую практику терапевтов и ревматологов поликлинического звена, а также в учебный процесс. Результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах ВАК, в отечественных и международных конференциях, представленных в устных и постерных докладах.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы Новиковой А.В. не вызывает сомнений. Представленные в работе автора данные катamnестического наблюдения подростков и молодых людей по прошествии 15 лет с определением вариантов течения и эволюции БС, структурно-анатомических изменений по данным МРТ, не имеют аналогов в литературе. Автором ретроспективно проанализированы изменения позвоночника по данным МРТ от 2006 года, от 2020 г. и их динамика, проведена взаимосвязь с клиническими фенотипами БС за этот же период времени, доказано влияние предшествующих структурных изменений позвоночника на клиническое и рентгенологическое прогрессирование БС. Изучение факторов риска развития и хронизации БС позволило автору выделить группу риска по раннему развитию остеоартрита позвоночника в молодом возрасте.

Несомненной ценностью работы является проведение иммунологического анализа у пациентов с дегенерацией позвоночника: автором выявлено локальное воспаление и маркер ангиогенеза в дегенерированных межпозвонковых дисках с участием ФНО-альфа и интерлейкина-17 и фактора роста эндотелия сосудов, также выявлена экспрессия воспалительных маркеров интерлейкина-1 и -6 на системном уровне у пациентов с реактивным спондилитом. Выявленное локальное иммунное воспаление в ткани диска у 53,6 % больных ассоциировано с эрозивным поражением прилегающих тел позвонков и реактивным спондилитом и формированием признаков воспалительной БС. Все эти данные подтверждают роль иммунного воспаления и васкуляризации диска в патогенезе дегенерации всего позвоночно-двигательного сегмента у молодых больных с тяжелыми стадиями дегенеративной болезни диска и позволяет

рассматривать данные нарушения в рамках концепции «остеоартрита позвоночника».

Впервые в ходе комплексного анализа изменений позвоночника был проведен анализ не только костных структур и хряща, но и мышечно-связочной составляющей, которая не менее значима в функциональном отношении. Проведен анализ состояния спинальных мышц у пациентов с хронической БС и дегенерацией дисков. Сравнительная оценка мышечного каркаса спины у молодых пациентов и здоровых показала, что масса спинальных мышц поясничного отдела не отличалась у больных и здоровых, а хроническая БС была ассоциирована с компенсаторным приростом спинальной мышечной массы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

При ведении пациентов молодого возраста с БС на этапе первичной медико-социальной помощи врачом-терапевтом необходимо использовать опросники для выявления воспалительной боли в спине ASAS 2009 и STarTBack, при неблагоприятном клиническом течении – назначать визуализацию позвоночника с применением магнитно-резонансной томографии.

Полученные данные позволят разработать подходы к первичной и вторичной профилактике БС; выделить группы, требующие диспансерного наблюдения; разработать и внедрить алгоритмы ведения больных молодого возраста с дорсопатиями, разработать новые подходы терапии с учетом цитокинового профиля, программы реабилитации.

Выявление провоспалительных цитокинов в межпозвонковых дисках у пациентов с БС является основанием для изучения эффектов таргетной биологической терапии и отдаленных исходов течения остеоартрита позвоночника.

Наличие компенсаторной гипертрофии параспинальных мышц при хроническом варианте ВС у молодых служит основанием для включения комплекса лечебной физкультуры с миорелаксирующими приемами и для дальнейшего изучения по данному направлению.

Структура работы

Структура работы представляет 2 независимых направления – казаместическое и сравнительное «случай-контроль», которые по своим результатам имеют точки пресечения. Во введении представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Методические подходы к решению поставленной цели исследования информативны и обоснованы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком с использованием современных источников литературы в подавляющем большинстве случаев. В обзоре освещаются исторические аспекты исследуемого вопроса, подчеркивается, что тема боли в спине является одним из основных научных направлений кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова на протяжении около 20 лет. В данной главе поднимается проблема употребления терминологии, обозначающей болевой синдром в спине. Подробно разбираются молекулярные и иммунологические основы повреждения структур позвоночника - хрящевых, костных, мышечных. Такой глубокий анализ литературы задает дальнейшие направления научного исследования и завершает главу постановкой спорных и нерешенных проблем в данной области.

Во второй главе представлен дизайн исследования, который был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, приведены критерии включения и исключения

в исследование, описана клиническая характеристика больных, методы исследования – клинические, молекулярно-генетические и инструментальные. Результаты работы были проанализированы с помощью прикладных программ SPSS v.17, «Statistica for Windows» v. 10.0, StatSoft Inc. и с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel».

Третья глава подробно излагает результаты исследования по двум заявленным направлениям. Первое направление – катарическое исследование – представляет из себя закрытое когортное исследование по оценке клинического течения и исходов боли в спине у молодых лиц, ранее обследованных на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова в 2004-2006 гг. В первой части третьей главы описываются варианты клинического течения и эволюция боли в спине у лиц молодого возраста на протяжении 15 лет, клинические особенности неблагоприятного фенотипа боли в спине, инструментальная оценка суставного аппарата позвоночника у лиц молодого возраста в катарическом исследовании (в 2004-2006 и 2020 гг.) и эволюция диагнозов через 15 лет. Во второй части подробно изучены исходы боли в спине у подростков через 15 лет, описан клинический случай анкилозирующего спондилита у одного пациента из группы катарического исследования. В третьей части анализируются факторы риска дебюта и хронизации боли в спине, проводится стратификация риска хронизации боли в спине с помощью опросника STarTBack. В четвертой части (исследование «случай – контроль») изложены результаты иммунологического исследования показателей цитокинового профиля и ангиогенеза у пациентов молодого возраста с БС наряду с клинической характеристикой больных, оценкой мышечно-суставного аппарата позвоночника. Данная глава содержит всего 6 клинических примеров, проиллюстрированных данными магнитно-резонансного обследования.

Обсуждение результатов исследования представляет из себя глубокий анализ полученных авторов результатов в сопоставлении с результатами

других отечественных и зарубежных исследований. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает достоверность полученных результатов. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации соответствуют данным изложенного материала и проиллюстрированы схемой-алгоритмом ведения пациентов с болью в нижней части спины врачом-терапевтом. Список литературы включает 40 отечественных и 301 зарубежную публикацию, диссертация содержит 32 таблицы, 79 рисунков, 6 клинических примеров. Автореферат полностью отражает все положения диссертации, корректно оформлен, таблицы и графики лаконично отражают результаты исследования. Диссертация соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Принципиальных замечаний к работе нет. В ходе ознакомления с работой у оппонента появилось представление о связи между двумя направлениями исследования, которая требует более подробного изложения. Данная рекомендация носит характер уточнения и не умаляет достоинств работы и ценность представленных выводов.

Заключение

Диссертация Новиковой Анны Владимировны на тему «Боль в спине у лиц молодого возраста в терапевтической практике: клинико-иммунологические и инструментальные сопоставления» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне. Указанные замечания имеют технический характер.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа А.В. Новиковой полностью соответствует требованиям п.9 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г., №426 от 20.03.2021г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям и ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук
по специальности
14.00.39. Ревматология
д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой госпитальной терапии с
курсом профподготовки
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения РФ

С.М. Носков

Подпись

д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсом профподготовки Носков С.М. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ заверяю.

Ученый секретарь Совета
д.м.н., профессор



И.М. Мельникова

«11» января 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, (4852) 30-56-41 , адрес эл.почты: rector@ysmu.ru, адрес официального сайта организации <https://ysmu.ru/ru>