

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Трофимова Евгения Александровича**

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.** Боль в нижней части спины - чрезвычайно важная междисциплинарная проблема в современном мире, так как является пятой по частоте всех причин обращаемости к врачу. 60-80% населения хотя бы один раз в жизни испытывают данное состояние и более 20% населения страдает хронической болью в спине. Кроме того, продолжает наблюдаться высокая ежегодная частота встречаемости боли в пояснице у школьников старшей возрастной группы – каждый шестой-десятый подросток. Проблема сохранения боли в спине при переходе из подросткового возраста во взрослый отражает как саму суть хронизации процесса (что требует изучения предрасполагающих и средовых факторов), так и, вероятно, пробелы в преемственности педиатрической и терапевтической служб. Специальность врача общей практики предполагает первичный прием и долгосрочное ведение таких пациентов по возможности без участия узких специалистов. Таким образом, врачебная нагрузка и ответственность терапевта амбулаторного звена

перед лицами молодого возраста по данной проблеме остается колоссальной без тенденции к снижению.

Большое количество исследований посвящено факторам риска боли в спине, многие из которых относятся к немодифицируемым. Однако с изменением образа жизни в популяции появляются и приобретают не меньшее значение недооцениваемые ранее модифицируемые факторы. Выявление данных факторов и их минимизация является стратегической задачей здравоохранения и обосновывает дальнейшие исследования в этом направлении.

Многочисленные работы по боли в спине освящают структурно-анатомические изменения позвоночника при его дегенерации, чаще дискретно описывая тот или иной структурный компонент (фасеточные суставы, межпозвонковый диска, связки, тела позвонков). Особенно тщательно описаны морфологические изменения центральной части позвонково-двигательного сегмента - межпозвонкового диска. Проводятся работы, посвященные иммунологическому и клеточному гомеостазу диска, так как именно данные структуры являются наиболее перспективными в разработке терапевтических репаративных воздействий. С этой точки зрения отечественные исследования в данном направлении могут дополнять данные зарубежных работ и вносить вклад в разработку подходов к биологической терапии при дегенерации диска. При всей очевидности вклада фасеточных суставов, связочного аппарата дискуссионным остается вопрос участия тел позвонков в формирование боли в спине: являются ли реактивные изменения тел позвонков при повреждении диска латентным процессом или сказываются на характере боли в спине? Изучение комплексных изменений прогрессирования позвоночника, включая мышечный компонент, остается до конца не раскрыто.

Таким образом, высокая распространенность боли в спине среди трудоспособных пациентов, риск инвалидизации в молодом возрасте в исходе неблагоприятного клинического течения, хирургических манипуляций,

возможность перспектив терапии с воздействием на мишени разного порядка, от молекулярных до кинезиологических, определяет эту проблему как одну из наиболее важных для современной медицины.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации, выводов и рекомендаций.** Выбор темы исследования обоснован, не вызывает сомнений рассмотрение данной темы по специальности «Внутренние болезни». Задачи исследования четко сформулированы и охватывают различные аспекты изучаемой темы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений диссертации полностью удовлетворительны. Основные положения, выносимые на защиту, подтверждены достаточным объемом проведенных исследований и соответствуют поставленным задачам.

В исследование был включен 151 пациент, все пациенты соответствовали возрастной категории от 18 до 44 лет, включая лиц группы катамнеза и группы контроля. Научные положения, сформулированные в диссертации Новиковой А.В., основаны на достаточном объеме данных, полученных при обследовании 151 пациента молодого возраста. Среди клинических методов обследования применялись современные валидизированные опросники, лабораторные методы включали общеклинические показатели и молекулярно-генетические анализы на выявление уровня экспрессии гена мРНК четырех провоспалительных цитокинов и трех изоформ фактора ангиогенеза как в сыворотке крови, так и в ткани межпозвонкового диска, то есть 14 показателей на 1 пациента. Из инструментальных методов автором работы выбрана магнитно-резонансная томография, которая обладает высокой визуализирующей способностью не только по отношению к костным структурам, но и мягким тканям, что позволило дифференцированно оценивать степень дегенерации диска, утолщение связочного аппарата и состояние параспинальных мышц с целью проведения комплексной оценки структурных изменений позвоночника.

Выводы полностью соотносимы с задачами исследования и с результатами проведенной работы. Практические рекомендации, предложенные автором, в том числе схема-алгоритм ведения пациентов молодого возраста с болью в нижней части спины врачом-терапевтом, могут служить руководством для врачей-терапевтов первичного звена и стационаров, ревматологов, врачей общей практики.

**Научная новизна исследования.** Впервые на российской популяции проведено длительное – 15-летнее когортное исследование среди ранее здоровых лиц молодого и школьного возраста и среди страдавших болью в спине на этапе первичного наблюдения в 2004-2006 гг. Представлены сценарии развития и прогрессирования хронической БС у молодых за 15-летний период времени, представлено 5 вариантов течения болевого паттерна, трансформация диагнозов в виде наглядных схем в изучаемой когорте лиц.

В работе Новиковой А.В. затрагивается вопрос профилактической направленности возникновения и хронизации боли в спине. Скрининг выявленных автором факторов риска должен проводиться врачом-терапевтом уже при первичном общении с молодым пациентом, жалующимся на боль в спине. Автор демонстрирует вклад такого фактора, как повседневные вибрационные нагрузки при перемещении в автотранспорте, которые по литературным данным рассматриваются исключительной в группе лиц, испытывающих вибрацию как профессиональный фактор.

В когорте пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу осложненных форм дегенерации диска, диссертантом продемонстрирована высокая частота встречаемости воспалительных изменений тел позвонков наряду с тяжелой стадией дегенеративной болезни диска, которая составила 68%. Это свидетельствует о вкладе реактивных изменений тел позвонков в формирование и характер болевого синдрома. Эти данные упраздняют существующее понимание дегенеративной болезни диска как патологии, ограниченную хрящем, и обосновывают взгляд автора на данный процесс в

рамках концепции остеоартрита позвоночника. Полученные клинико-инструментальные и иммунологические данные позволят расширить спектр терапевтических подходов и выбор препаратов с противовоспалительным, антицитокиновым и репаративным эффектами, по аналогии с остеоартритом крупных суставов.

Интересным направлением исследования является оценка функционального компонента позвоночника, а именно параспинальных мышц. Автором обнаружено отсутствие предполагаемой значимой потери мышечной массы поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической болью в нижней части спины в молодом возрасте, что требует дальнейшего изучения.

**Значимость полученных результатов для науки и практики.** Выявление закономерностей и структурно-анатомических основ хронизации боли в спине, не ассоциированной с ревматической патологией (спондилоартрит, ревматоидный артрит и др.), имеет большое практическое значение в отношении выявления раннего остеоартрита позвоночника в молодом возрасте, прогнозирования его развития и прогрессирования, разработки терапевтических подходов, альтернативных традиционным.

Автором показана целесообразность использования опросников воспалительной боли в спине и STarTBack на этапе первичной медико-социальной помощи врачом-терапевтом при осмотре пациента молодого возраста с БС, а при неблагоприятном клиническом течении болевого синдрома – назначение визуализации позвоночника с применением магнитно-резонансной томографии.

Определение иммунного статуса и маркеров ангиогенеза в ткани межпозвоночного диска при дегенерации позвоночника, а также воспалительного компонента прилежащих тел позвонков наряду с дегенерацией фасеточных суставов и сужением межпозвоночного пространства позволило автору работы обосновать концепцию остеоартрита позвоночника, основой

которого лежит низкоиммунное воспаление хряща и прилежащих костных структур, сопровождающегося их дегенерацией. Полученные данные являются основанием для применения лекарственных препаратов с иммуносупрессивным эффектом, к которым относятся и традиционные симптом-модифицирующие средства замедленного действия, и средства биологической терапии.

Новаторским подходом в комплексной оценке структурных изменений позвоночника явился анализ мышечной составляющей позвоночно-двигательного сегмента. Данные результаты требуют дальнейшего изучения с оценкой не только массы спинальных мышц, но и их качественного состава и функции.

**Структура работы.** Диссертационное исследование Новиковой А.В. изложено на 157 листах печатного текста, построено по традиционному плану и состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, изложение материалов и методов исследования, результаты работы и их обсуждение, заключения, 7 выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего 40 отечественных и 301 зарубежную публикацию, глоссарий и 4 приложения.

Работа иллюстрирована 79 рисунками, включая резюмирующую схему-алгоритм ведения пациентов молодого возраста с болью в нижней части спины врачом-терапевтом, 6 клиническими примерами и 32 таблицами.

В разделе «Введение» представлена актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также личное участие автора в диссертационной работе. Цель и задачи исследования сформулированы четко в соответствии с заявленной темой и нерешенными проблемами. Методы обследования пациентов выбраны в соответствии с достижениями современной медицины, являются несомненным достоинством работы.

В разделе «Обзор литературы» приведен широкий спектр статей и монографий по различным аспектам изучаемой темы, в том числе содержащих

противоречивые данные. Источники литературы в подавляющем большинстве являются современными и актуальными для работы, включены также фундаментальные работы прошлого столетия, что говорит о глубокой проработке темы. Обзор литературы кратко освещает исторические аспекты вопроса, проблемы использования терминологии дорсопатий, современные представления об вкладе иммунной системы в патологию позвоночника, новые аспекты структурных повреждений.

В главе «Материалы и методы» изложен комбинированный дизайн исследования с участием 59 лиц катамнестического наблюдения и 92 лиц с дегенеративной болезнью диска. Представлены критерии включения и исключения в работу. Дана характеристика групп исследования. Подробно описаны методы физикального обследования с применением функциональных тестов на оценку подвижности позвоночника, современные опросники, лабораторные, а именно молекулярно-генетический метод определения уровня экспрессии 7 цитокинов в ткани диска и в периферической крови. Подробно изложен процесс сбора операционного биоматериала и сыворотки крови, его хранения и подготовки к проведению ПЦР. Представлен алгоритм оценки данных МРТ поясничного отдела позвоночника, выходящий за пределы стандартного протокола.

В третьей главе подробно и структурированно представлены результаты катамнестического наблюдения с описанием качественных характеристик нескольких фенотипов боли в спине, а также количественные показатели статистически значимых различий в исследовании «случай-контроль».

В главе «Обсуждение результатов исследования» автор работы проводит параллели с похожими отечественными и международными исследованиями, подробно излагая новизну данной работы. В завершении главы представлено заключение. Выводы исследования корректно выстроены и соответствуют поставленным задачам. Автореферат полностью излагает содержание

диссертации, содержит необходимые для понимания сути работы текстовые данные, таблицы и графики.

**Вопросы и критические замечания.** Диссертация заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к проведенному исследованию и оформлению диссертации нет. В порядке дискуссии у диссертанта хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Важным фактором при выборе стратегии диагностики и лечения боли в спине в любом возрасте является учет сопутствующих заболеваний и состояний. Какие коморбидные заболевания были выявлены в группах обследованных больных? Возможна ли связь полиморбидности и хронизации болевого синдрома в спине у пациентов молодого возраста?

2. В ряде выводов и по тексту диссертации неоднократно указывается о статистически значимом повышении уровня экспрессии генов цитокинов и изоформ фактора роста эндотелия сосудов (TNF $\alpha$ , IL-17, VEGF 121 и VEGF 165). В когортах субъектов исследования наблюдались ли случаи дебюта спондилоартритов? Является ли факт иммунного воспаления основанием для назначения генно-инженерных биологических или таргетных препаратов пациентам молодого возраста с болью в спине?

**Заключение.** Таким образом, диссертация соискателя Новиковой Анны Владимировны на тему «Боль в спине у лиц молодого возраста в терапевтической практике: клинико-иммунологические и инструментальные сопоставления», выполненная под руководством профессора Шостак Надежды Александровны, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой на актуальную для внутренней медицины тему. Диссертационная работа достигает поставленной цели – представлены современные способы совершенствования ведения пациентов молодого возраста врачом-терапевтом.



Диссертационная работа А.В. Новиковой по актуальности темы, методическому исполнению, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения 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, ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

**Официальный оппонент**


доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры терапии,  
ревматологии, экспертизы временной  
нетрудоспособности и качества  
медицинской помощи им. Э.Э.  
Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ имени  
И.И. Мечникова Минздрава России

  
Трофимов Е. А.

Подпись Трофимова Е. А. заверяю  
проректор по науке и инновационной  
деятельности ФГБОУ ВО СЗГМУ  
имени И.И. Мечникова Минздрава  
России  
д.м.н., доцент

«ds» 12 2022 г.



  
Бакулина Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 191015, г. Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Телефон 8 (812) 303-50-00 , e-mail [evgeniy.trofimov@szgmu.ru](mailto:evgeniy.trofimov@szgmu.ru)