

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор Ташкентской
медицинской академии
д.м.н., профессор
Шадманов А.К.



» мая 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации
Холова Сайфуддина Сайфуллоевича на тему «Болезнь Бехчета в
Республике Таджикистан: частота, фенотипы, диагностика»
представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.КОА-008 при
ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени
Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни

Актуальность проблемы

В настоящее время актуальность проблемы системных васкулитов (СВ) для здравоохранения обусловлена распространенностью патологии и значительными экономическими затратами, обусловленными тяжелым прогрессирующим течением заболевания, поздней диагностикой, ранней инвалидизацией, дорогостоящим и продолжительным медикаментозным лечением, высоким уровнем смертности. Одним из основных стратегических направлений в эффективном лечении больных с СВ, улучшении качества их жизни, снижении смертности и продолжении жизни пациентов является изучение и выявление этой патологии на максимально ранних стадиях лежащего в основе заболевания.

Диапазон СВ весьма широк и одним из прогностически неблагоприятных вариантов васкулитов является болезнь Бехчета. Болезнь

Бехчета представляет собой мульти системное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующими изъязвлениями полости рта и/или половых органов, воспалением сосудистой оболочки глаза и васкулитом. Распространенность ББ является самой высокой на Древнем шелковом пути, соединяющем Европу с Азией, и превышает 80–370 случаев на 100 000 населения в Турции. ББ обычно впервые проявляется в возрасте от 20 до 40 лет и, по-видимому, протекает более тяжело у молодых пациентов мужского пола. Поскольку при этом синдроме отсутствует патогномичный тест, диагноз ставится на основании клинических критериев. Обязательным большим критерием является наличие язв в полости рта более 3-х раз в год. Должны присутствовать два из трех следующих малых критериев: язвы половых органов, увеит, кожные проявления или положительный тест на патергию. Предложены новые критерии (Международные критерии болезни Бехчета), которые также учитывают наличие неврологических и сосудистых проявлений, поскольку у пациентов с сосудистыми, неврологическими или желудочно-кишечными поражениями в настоящее время может быть ошибочно диагностирован неполный ББ.

Синдром чаще наблюдается в третьем десятилетии жизни, тогда как начало редко встречается в детстве и старше 50 лет. Течение заболевания более тяжелое у молодых пациентов, часто наблюдается поражение внутренних органов. Мужчины и женщины почти в равной степени страдают, даже если в некоторых странах сообщалось о различном соотношении мужчин и женщин; течение заболевания, тяжесть и типы поражения органов существенно различаются у пациентов в зависимости от их возраста и пола; Время дебюта ББ связано со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно у пациентов мужского пола, у которых заболевание часто начинается преждевременно.

Этиология ББ до сих пор не известна, но много исследований посвящены генетическому вкладу в развитии болезни. Аллель человеческого

лейкоцитарного антигена (HLA)-B5, и, более конкретно, HLA-B51, оказался наиболее сильным генетическим фактором, связанным с возникновением ББ (даже если на его долю приходится менее 20% случаев и другие генетические факторы). Распространенность HLA-B51/B5 различается по всему миру; данные из литературы показали, что генотип HLA B5 наблюдается у 40–65% пациентов с ББ и у 10–20% здоровых людей из контрольной группы.

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что аутоиммунный процесс запускается инфекционным агентом или агентом окружающей среды, характерным для данного географического региона. Также считалось, что вирусы герпеса играют ключевую роль в патогенезе. Более того, до сих пор нет информации, подтверждающей гипотетическую роль одного микроорганизма как специфической причины аутоиммунной дисрегуляции.

Рост системных васкулитов со сложной патогенетической природой ставит перед системой здравоохранения ряд дополнительных задач. Важно разработать методы достоверной диагностики ранних стадий, изучить демографию, факторы риска и фенотипы ББ, особенно ее начальных проявлений.

Вышеизложенное подтверждает, что тема диссертационной работы, выбранная автором, является недостаточно изученной и весьма интересной.

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

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы аргументировано, корректно, а методические подходы к их решению современны. Избранные методы исследования и объем клинического материала подобран тщательно и многопланово. Изучен многолетний собранный научный материал, который сопоставлен с результатами клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Автор диссертации придерживался традиционной этапности научной работы. При формировании темы и цели научной работы был проведен литературный поиск с использованием известных международных поисковых систем. В обзоре литературы обсуждаются публикации по вопросам кардиологии и смежных областей. Это позволило правильно сформулировать цель и задачи исследования. Обследование пациентов проводилось на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения. В группу наблюдения отбирались пациенты в соответствии с протоколами исследования по критериям включения, т.е. проводился отбор пациентов, направленных с подозрением на ББ. Далее отобранные пациенты проходили комплекс обследований с целью оценки основных фенотипов, половых различий, висцеральных проявлений. Впоследствии все пациенты были обследованы группой мультидисциплинарных экспертов, включая ревматологов, дерматологов и офтальмологов. Критерии ICBD использовались для диагностики / исключения ББ, при этом пациенты были разделены на две группы (с ББ и без ББ), которые впоследствии сравнивались.

Второй этап работы выполнен в дизайне простого, открытого, клинического проспективного, сравнительного исследования, в котором изучались клинические особенности проявления ББ с учётом длительности болезни, пола и возраста, результаты иммунологического анализа, а также неврологические проявления. На третьем этапе исследование изучены висцеральные проявления ББ. Демографические данные и клинические особенности пациентов были зарегистрированы путем просмотра медицинских карт.

Представленные в диссертационной работе Холова С.С. научные положения, выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, обоснованы фактическими данными, достоверны и логично вытекают из результатов проведенного исследования, согласуются с целью и задачами работы.

Статистическая обработка проводилась в соответствии с современными требованиями к анализу материалов научных исследований. В целом диссертационная работа выполнена на хорошем методическом уровне и полностью соответствует цели и задачам исследования. Выводы и положения, сформулированные в диссертации, абсолютно новы для здравоохранения Республики Таджикистан.

Научная новизна и практическая ценность диссертации и их внедрение в практику

Научная новизна и практическая ценность диссертационной работы Холова С.С. не вызывают сомнений. Автору удалось в условиях реальной клинической практики и на достаточном клиническом материале впервые установить, дополнить и уточнить ряд положений, которые определяют научную ценность представленной работы. Исследование, посвященное клинико-иммунологической характеристике ББ является одной из первых в РТ. Впервые в РТ изучена структура системных васкулитов и частота ББ у направивших больных в ревматологическое отделение. Представлена демографическая и половозрастная характеристика ББ в популяции РТ.

Гендерное исследование больных с ББ показал, что данная патология чаще встречается у мужчин и протекает тяжелее, чем у женщин. Дебют ББ у мужчин и женщин был приблизительно в одном возрасте, однако клинические проявления в дебюте в зависимости от пола имели свои особенности. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. Язвы гениталий, поражение глаз и сосудов наиболее часто встречалась у мужчин. Из кожных проявлений фолликулитные, папуло-пустулезные поражения наблюдалось чаще у мужчин, а рецидивирующая узловатая эритема у женщин.

Впервые изучен цитокиновый статус, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-6.

Выявлены признаки нейро-бехчета, при этом диапазон мозговых проявлений у обследованных больных НББ весьма разнообразен – от головных болей до двигательных и когнитивных нарушений, при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев уступает им и лишь в 10% случаев дебютирует. При этом у пациентов с НББ установлены признаки нарушения вегетативной функции сердца несмотря на отсутствие явного поражения сердца и синусов, а суточный ритм variability сердечного ритма у больных ББ сохраняется.

Ценность исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов республики.

В перечень стандартного мониторинга диагностических исследований ББ, необходим тщательный опрос пациента на наличие в анамнезе клинического проявления ББ, семейной агрегации, длительности и характер течения симптомов. В протоколы диагностики больных с ББ использовать Международные критерии для системной оценки ББ, иммунологические анализы, также МРТ у больных с подозрением на НББ, и ЭКГ-холтер при наличии поражения ВНС. Правильный поставленный диагноз ББ будет содействовать предотвращению и профилактике развития тяжелых осложнений.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы к внедрению в лечебный процесс учреждений ревматологического и терапевтического профиля, в клиническую практику терапевтов, ревматологов, стоматологов, офтальмологов, неврологов, а также учебный процесс курсов преподавания внутренних болезней в медицинских вузах.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Основное достоинство обсуждаемой работы, по нашему мнению, заключается в том, что впервые в Республики Таджикистан всесторонне

изучена немалая категория пациентов с системными васкулитами. Результаты исследований позволяют врачу на ранних этапах выявить ББ, его фенотипы и висцеральные проявления с применением высокоинформативных и доступных методов исследования. В ходе работы выявлены предшествующие болезни факторы, которые влияли на развитие ББ. Несвоевременная диагностика ББ и отсутствие знания со стороны врачей раскрывают масштабность проблемы ББ в республике, при котором больные ББ поздно направляются к ревматологу. Изучение иммунологического статуса больных с ББ способствует раннему выявлению ББ. Выявлена взаимосвязь результатов иммунологического анализа с клиническими проявлениями ББ; У больных с ББ проведение МРТ является необходимым для выявления неврологических проявлений и степени поражения головного мозга. Неврологическая симптоматика ББ характеризуется поражением ЦНС и ВНС, которые проявляются различными клиническими проявлениями; Оценка вегетативной нервной системы путем изучения ВСР у больных с ББ выявил снижение ВСР как во временной, так и в частотной областях по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о снижении парасимпатического тонуса сердечной мышцы, при сохраненном суточном ритме сердца.

Объём и структура диссертации и сведения о полноте публикаций по теме диссертационной работы

Структура диссертации представлена в традиционном стиле и изложена на 153 страницах. Состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы, посвященные результатам собственных исследований и глава обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, список использованной литературы. В список используемой литературы включены 224 источника, из них 56 отечественных и 168 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 27 таблицами.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ)» (2020, 2021, 2022 гг.), ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино» (2021, 2022 гг.), VI Евразийский конгресс ревматологов (г. Алматы, Казахстан 2021 г.), Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой (г. Москва, 2022 г.). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Ученого совета ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины» (протокол №7, от 10 октября 2022 года).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу ревматологического отделения НМЦ «Шифобахш» МЗ и СЗН РТ, ГУ «Городской медицинский центр №2 им. акад. К.Т. Таджиева». Материалы работ используются в учебном процессе на кафедре терапии и кардиоревматологии и кафедра терапии с курсом геронтологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ» и кафедра внутренних болезней №3 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».

Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Существенных и принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Холова Сайфуддина Сайфуллоевича на тему **«Болезнь Бехчета в Республике Таджикистан: частота, фенотипы, диагностика»** выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента НАНТ С.М. Шукуровой, является квалификационной, самостоятельной и законченной научной работой,

содержащей новое решение актуальной задачи, имеющей важное значение в области ревматологии. По своей актуальности, научной повизне, практической значимости, объему выполненных исследований, методическому подходу работа отвечает требованиям раздела 3, пунктов 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию Холова Сайфулдина Сайфуллоевича «Болезнь Бехчета в Республике Таджикистан: частота, фенотипы, диагностика» обсужден и одобрен на заседании кафедры «Пропедевтики внутренних болезней №1» Ташкентской медицинской академии

Протокол № 18 от «5» мая 2023г.

Эксперт,
зав. кафедрой пропедевтики
внутренних болезней №1
Ташкентской медицинской академии
д.м.н., профессор

Мирахмедова Х.Т.

Председатель собрания, профессор
кафедры пропедевтики внутренних
болезней №1 ТМА, д.м.н.

Рустамова М.Т.

Секретарь, доцент
кафедры пропедевтики внутренних
болезней №1 ТМА, к.м.н.



Аликулов И.Т.

Контактная информация: Ташкентская медицинская академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100109, ул. Фаробий 2. Тел: +99878-150-
7825. E-mail: info@tma.uz