

## ОТЗЫВ

**официального оппонента 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.** Болезнь Бехчета, также известная как болезнь Шелкового пути, представляет собой хронический мультисистемный аутоиммунный синдром неизвестного происхождения. Его распространенность колеблется от 0,1/1000 до 1/10000, с более высокой заболеваемостью в Азии, средиземноморских странах и Японии; он остается редким в других странах, таких как Америка. Пик его заболеваемости приходится на третью декаду с преобладанием мужчин.

Болезнь Бехчета представляет собой аутоиммунную реакцию, вызванную инфекционным агентом у генетически предрасположенного человека. Генетические исследования показали, что HLA-B\*51 является значительным генетическим фактором риска. Болезнь Бехчета поражает все органы, такие как кожа, глаза, кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, легкие, центральная нервная система, сердце и другие. Болезненные рецидивирующие язвы во рту могут возникать в какое-то время у всех пациентов. Они начинаются как приподнятые круглые очаги, которые быстро превращаются в болезненные язвы. Они часто являются первым заметным симптомом и могут возникать за 2–3 года до появления любых других симптомов болезни Бехчета. Кроме того, они могут быть первым проявлением заболевания в 10–20% случаев.

Диагностика Behcet является клинической и может быть затруднена из-за отсутствия каких-либо патогномических лабораторных данных. Лабораторные данные обычно неспецифичны, включая анемию хронического заболевания, лейкоцитоз и повышение маркеров воспаления. Визуализирующие исследования должны быть направлены на пораженный орган и могут включать рентген и артроцентез для оценки артрита, компьютерную томографию для оценки кровотечения, тромбоза и ишемии, ангиографию для поиска аневризм и люмбальную пункцию для оценки менингита. Основанием для проведения этих исследований является исключение других причин клинической картины. При первичном обращении необходимо провести тщательное офтальмологическое

обследование для оценки поражения глаз и провести биопсию кожных поражений для подтверждения кожного диагноза.

Однако в нашей республике генетические аллели ББ и методы их изучения сегодняшний день не совершенны, а некоторые методы находятся на стадии развития. Из-за разнообразных проявлений болезней Бехчета необходима межпрофессиональная команда, состоящая из офтальмолога, ревматолога, терапевта, кардиолога, невролога, дерматолога, сосудистого хирурга и гастроэнтеролога. Терапия болезней Бехчета направлена прежде всего на предотвращение поражения органов. Диагностика болезни на ранних стадиях затруднительна и зачастую требует консультации нескольких специалистов.

Таким образом, междисциплинарный подход к изучению фенотипов болезней Бехчета, гендерных ассоциаций и разработка тактических подходов на научной основе позволит оптимизировать расходы на терапевтическую службу Республики Таджикистана, улучшить исходы и качество жизни пациента. В связи с этим сегодня болезнь Бехчета рассматривается не только как нерешенная медицинская проблема, но и как социально-экономическая. Это, в свою очередь, в будущем сможет определить стратегию развития системы здравоохранения Республики Таджикистан.

**Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций.** Степень достоверности результатов базируется репрезентативной базой исходящих материалов: первичная медицинская документация (медицинская карта и истории болезни пациентов, индивидуальные карты пациентов, письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования). Полученные результаты исследований, представленные в письменном реестре, а также включены в электронную базу и картотеки. Результаты лабораторных исследований представлены в письменном виде (журналы регистрации) и в виде электронного носителя. Результаты и их достоверность подкреплены достаточным объемом материалов исследования, публикациями и статистической обработкой результатов. Публикации по теме диссертации отражены в ведущих журналах для материалов диссертационных исследований. Выводы и рекомендации базируются на научном анализе результатов работы и обеспечены правильностью выборки, охватом первичного материала, тщательностью его анализа, системным подходам, использованием современных методов статистического анализа информации.

**Степень научной новизны результатов, представленных автором.** 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. Установлено, что наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов с ББ были смешанными (узбеки+таджики) – 24 (38,7%), за ним следовали узбеки – 17 (27,4%), таджики – 15 (24,2%) и другие национальности составили 6 (9,7%).

Учитывая гетерогенность симптоматики нами проведен анализ специальности врачей, которые чаще сталкиваются с данной патологией и определены, что наиболее распространенной специальностью лечащих врачей были терапевты (33,7%), за ними следовали стоматологи (18,8%), офтальмологи (16,8%) и лишь 12,9% ревматологи. При сравнении специальностей лечащего врача офтальмологи значительно чаще направляли пациента с окончательным диагнозом ББ. Установлено, что наиболее частым симптомом, по поводу которого были направлены пациенты, были поражения полости рта у 68 (67,3%), за которыми следовали поражения глаз – 32 (31,7%), поражения половых органов – 23 (22,8%), кожные проявления – 19 (18,8%), боли в спине – 11 (10,9%), поражение суставов – 9 (8,9%) и поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 5 (4,9%). Выявлено, что пациенты в группе ББ имели значительно более высокую распространенность семейного анамнеза ББ 7 (11,3%) по сравнению с без ББ 1 (2,6%). У них также была значительно более высокая распространенность семейного анамнеза орального афтоза (35,4%) по сравнению с группой без ББ (17,9%). Впервые выявлены предшествующих болезни факторов прогрессирования ББ у 18 (29,03%), среди которых у 6 (33,3%) в анамнезе частые ангины, у 3 (16,7%) стрессовая ситуация, у 4 (22,2%) больных переохлаждение, у 3-х (16,7%) стоматологическое вмешательство, у 2 (11,1%) herpes labialis. Другие больные не могли назвать причины, предшествовавшие ББ.

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 наблюдались чаще у мужчин, а рецидивирующая узловатая эритема у женщин.

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

Выявлены признаки НББ, при этом диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ 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 10,7% случаев дебютирует. При этом у пациентов с НББ установлены признаки нарушения вегетативной функции сердца несмотря на отсутствие явного поражения сердца и симптомов, а суточный ритм вариабельности сердечного ритма у больных ББ сохраняется.

Анализ и интерпретация результатов проведены лично автором. Результаты собственного исследования автор сопоставил с данными других авторов, что позволило ему сделать обобщающие выводы и практические рекомендации. Рекомендации, предлагаемые Холовым С.С., заслуживают широкого внедрения в практическую деятельность терапевтов, ревматологов, окулистов, стоматологов, дерматологов, семейных врачей и т.д.

**Значимость результатов диссертации для науки и практики и возможные пути их реализации.** 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 поражение ВНС. Правильный поставленный диагноз ББ будет содействовать предотвращению и профилактике развития тяжелых осложнений.

**Полнота изложенных основных результатов диссертации в научной печати.** По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования.

**Оценка содержания 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 использованных литературы. В список используемой литературы включены 224 источника, из них 56 отечественных и 168 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 27 таблицами.

Во введении четко отражены актуальность проблемы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов, сформулированы конкретные задачи исследования.

**Глава 1. Обзор литературы** - достаточен по объёму и представлен результатами анализа современной литературы по вопросу клинко-иммунологическая характеристика болезни Бехчета. Обзор литературы читается с интересом, удачно использованы почти все имеющиеся источники отечественной и зарубежной литературы, включая самые последние публикации.

**Глава 2 «Материал и методы исследования»** содержит детальную характеристику клинического материала, приведены методики исследования. Работа проводилась в три этапа. Первый этап посвящен ретроспективному анализу медицинской документации 101 направивших больных с подозрением на болезни Бехчета, в ревматологические отделения ГУ НМЦ РТ «Шифобахш». Была собрана информация о специальности направляющего лечащего врача, сроки обращения к ревматологу, демографические данные, включая возраст, пол и этническую принадлежность. Был получен полный анамнез текущих симптомов, которые включали фенотип, тяжесть и продолжительность симптомов, а также семейный анамнез ББ. 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 изучена некоторые висцеральные проявления болезни Бехчета (поражение ЦНС (n=28) и поражение ВНС (n=22)).

**В главе 3 представлен** ретроспективный анализ медицинской документации 101 направленных больных в клинику с предварительным диагнозом ББ за период 2014-2022 гг. Ретроспективный анализ медицинской документации (n=101) пациентов, направленных в специализированный ревматологический центр с подозрением на ББ показал, что у 43 (42,6%) больных установлен окончательный диагноз ББ, у 19 (18,8%) вероятный диагноз ББ, а у 39 (38,6%) пациентов ББ был исключен. Наиболее частыми симптомами, по поводу которых направлены пациенты, были поражения полости рта, глаз и половых органов – 67,3%, 31,7% и 22,8% соответственно.

С наибольшей частотой терапевты (33,7%), стоматологи (18,8%) и офтальмологи (16,8%) направляли пациентов с подозрением на ББ. При этом 64,4% больных на 7-9 годы с начала болезни обращаются к ревматологу. Пациенты в группе ББ имели более высокую частоту семейного анамнеза ББ (11,3%) против 2,6% без ББ. При этом значительных возрастных различий в сравниваемой когорте не наблюдалось. Частота афтозного стоматита была одинаково высока в двух сравниваемых группах, напротив поражения гениталий, и глаз с высокой вероятностью были значительными предикторами ББ

**В главе 4** представлена демографическая и этническая характеристика ББ в популяции Таджикистана. Из 62 обследованных пациентов мужчины составили 61,3%, средний возраст 30,2 лет. Наиболее распространенной этнической принадлежностью среди пациентов были смешанные браки (узбеки+таджики) с отягощённым семейным анамнезом по ревматическим заболеваниям у 17 (27,4%) пациентов с ББ. В среднем ББ дебютировала в 22 года, и почти (54,8%) каждый второй больной находился в возрастной категории 22-30 лет, а для формирования развернутой клинической картины требовалось в среднем 7,3 года. Наиболее распространенными симптомами были кожно-слизистые поражения и увеит, а частота их встречаемости имела половую избирательность. По фенотипу ББ афтозный стоматит и кожные проявления встречались в равной степени как у мужчин, так и у женщин (94,7% и 95,8%). При этом язвы гениталия, поражения глаз и сосудов наиболее часто наблюдались у мужчин и имели тяжелое течение по сравнению с женским полом. 5. У больных с болезнью Бехчета установлены нарушения в иммунном статусе, выражающиеся снижением активности клеточного (CD3, CD4, ИРИ) и усилением гуморального звена (IgA, IgM, IgG) иммунитета. Кроме этого, имеются нарушения цитокинового статуса, которое выражается снижением содержания ИЛ-6 и повышением уровня цитокина ФНО- $\alpha$ , которые ассоциировались с давностью заболевания.

**В главе 5** представлены результаты анализа некоторых висцеральных проявлений болезни Бехчета. 6. Неврологические проявления ББ наблюдались у 45,2% больных, в 57,1% случаев встречались в поздних стадиях (7-9 лет) и лишь у 10,7% в дебюте болезни. Анализ сопоставления мозговых и системных (увеит, стоматит, кожные проявления, язва гениталий) показал, что у 18 (64,3%) больных системные проявления опережали неврологические. Помимо общих жалоб (головные боли и др.) имело место и структурные изменения головного мозга, выявленные при помощи МРТ, включая гидроцефалию – 84,6%, атрофические изменения зрительных нервов – 42,3%, лакунарный инфаркт – 30,8% и формирования пустого «турецкого

седла» (57,7%) и зачастую опережая клинические проявления. Оценка вегетативной нервной системы путем изучения ВСР у больных с ББ выявил снижения 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. Также автором по данным результатом собственных исследований представлен алгоритм диагностики болезней Бехчета адаптированных в Республики Таджикистан.

В заключении диссертант суммирует, всесторонне анализирует и оценивает результаты собственного исследования, сопоставляет их с данными литературы последних лет и обосновывает их научно-практическую значимость.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных диссертантом задач.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Холова С.С. «**Болезнь Бехчета в Республике Таджикистан: частота, фенотипы, диагностика**» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корр. НАНТ С.М. Шукуровой, является самостоятельной, законченной научной работой, содержащей новое решение актуальной задачи, имеющей важное значение в терапии и ревматологии.

По своей научной новизне, актуальности, практической значимости, объема выполненных исследований, методическому подходу работа отвечает всем 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.

**Начальник службы**

**государственного надзора здравоохранения  
и социальной защиты населения**

**МЗ и СЗН РТ, к.м.н.**

**Контактная информация:**

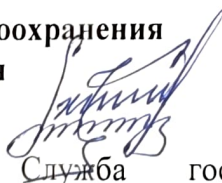
Служба государственного надзора  
здравоохранения и социальной защиты населения Министерства  
здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. А. Навои 5/5

Тел. +992 (44) 600 60 02.

E-mail: info@moh.tj

04.05.2023г.



**Бекмуродзода С.Б.**

