

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Шилкиной Наталии Петровны на диссертационную работу**

**Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических
заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно - исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А.
Насоновой) по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности
14.01.10 — кожные и венерические болезни.**

Актуальность темы исследования

В настоящее время ревматические заболевания (РЗ) рассматриваются как иммуновоспалительные процессы и в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета делятся на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Основными звеньями патогенеза аутоиммунных заболеваний (АИЗ) являются механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – разнородная группа заболеваний, в развитии которых играют роль генетически детерминированные реакции иммунитета и воспаления с нарушением регуляции механизмов воспаления.

Клиницистам хорошо известно, что среди множества острых лихорадочных состояний встречаются формы, которые проявляются периодически возникающими «беспричинными» подъемами температуры с поражением кожи и сопровождаются однотипными симптомами. Эти эпизоды клинически симулируют либо инфекционный процесс, либо болезни из группы ревматических заболеваний. В то же время ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для

аутоиммунных заболеваний, не выявляется. Группа подобных состояний, с которыми в последние годы приходится иметь дело ревматологу, получила название, как было сказано выше, аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) и включает большой спектр нозологий. В реальной клинической практике эти заболевания довольно разнообразны по своим проявлениям, диагностика их затруднена и нередко отсрочена по времени.

В настоящее время уже определено более 25 различных АВЗ, и этот список постоянно пополняется. Типичным примером является болезнь Бехчета (M35.2 по МКБ X), которая относится к группе системных васкулитов, но по клинике и течению отличается от типичных васкулитных синдромов. Аутовоспалительный генез заболевания подтвержден генетическим анализом.

Перечень АВЗ, представленный в различных классификациях и по данным проекта EUROFEVER, довольно широк и включает как моногенные периодические лихорадки, так и немноногенные (мультифакторные) заболевания, к которым относят и панникулиты (Пн).

В современных условиях Пн представляют собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний с поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), которые нередко протекают с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, ревматические болезни, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования. В процессе развития Пн остается много спорных теорий: одни авторы считают основным процессом нарушения перекисного окисления липидов и высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов. Другие обсуждают иммунное воспаление ПЖК, в частности, влияние лептина (Лп) на гиперпродукцию

макрофагами воспалительных цитокинов — интерлейкина-2 (ИЛ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). В ряде работ прослежены генетические особенности такие как: мутация ФНО 1А гена (R92Q, T50M) и полиморфизм гена (ICAM-1), кодирующего белок межклеточной адгезии при Пн.

В настоящее время Пн классифицируют в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины, подразделяя на преимущественно лобулярный (ЛПн) и преимущественно септальный Пн (СПн) типы. Представляет большой интерес нозологическая принадлежность видов и вариантов Пн при РЗ. Типичным представителем ЛПн является идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП), который в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). Однако, отсутствуют четкие данные относительно частоты встречаемости ИЛП среди РЗ, недостаточно информации о половом диморфизме, диагностической ценности клинических и лабораторных исследований при данной патологии.

В связи с этим представленная работа Егоровой О.Н., в которой подробно изучены различные клинико-иммунологические варианты Пн, разработаны методы ранней диагностики и дифференциального диагноза, а также принципы лечебной тактики, несомненно является важной и актуальной.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью, комплексностью и последовательностью избранных методов исследования, значительным объемом наблюдаемых больных (687 пациентов с Пн, в том числе 430 пациентов с СПн и 249 — с ЛПн, из них 139 пациентов с РЗ с Пн, включая 67 пациентов с ИЛП), с оптимальной длительностью проспективного наблюдения и проведением комплексного обследования больных, что позволило автору

сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации. Разделение пациентов на группы проведено четко в соответствии с поставленными задачами. Исследование базируется на подробном и тщательном клиническом, морфологическом и иммунологическом обследовании пациентов. Для оценки степени активности и тяжести повреждения органов при РЗ с Пн использованы международные критерии. Работа выполнена с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки, и проведена в достаточном объеме. Все полученные результаты прошли корректную статистическую обработку, в том числе с использованием методов непараметрической статистики, корреляционного анализа и метода построения ROC- кривых. Выводы логичны и четко соответствуют поставленным задачам. Все результаты диссертации Егоровой О.Н., положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Основные положения и результаты диссертации Егоровой О.Н. отличаются новизной. Впервые в результате десятилетнего наблюдения за пациентами с Пн разработан алгоритм ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий более чем в 90% случаев классифицировать нозологический вариант Пн. Клиническая ценность такого алгоритма подтверждена вариабельностью эпитопной специфичности Пн, достоверными различия прогноза в выделенных группах и соответствием собственных данных результатам международных исследований. Анализ клинического течения и прогноза позволил продемонстрировать данные о высокой частоте Пн, их структуре при РЗ, ассоциации с активностью основного заболевания, изменениями органов и систем, а также поражением ПЖК. Показано, что для больных с различными РЗ и Пн характерны торпидное течение со II–III степенью активности болезни, высокая частота

лихорадочной реакции и суставного синдрома, уплотнения кожи и ПЖК во II стадии, развитие поствоспалительного склероза и атрофии ПЖК.

Впервые представлена вариабельность клинических проявлений Пн при РЗ, определяющаяся специфичностью уровней лептина, ФНО- α и генотипированием полиморфизма (LEP19A/G) гена LEP, (-174) G/C гена ИЛ-6 и (VNTR) гена ИЛ-1RA. Последние могут рассматриваться как перспективное дифференциально-диагностическое направление в изучении патогенеза заболевания. Следует отметить, что проспективное наблюдение позволило продемонстрировать морфологические особенности Пн при РЗ с преимущественной локализацией патологических изменений в септах или дольках ПЖК, а также с признаками васкулита, что определяет их клинический вариант.

Егорова О.Н. впервые показала, что ИЛП является редким самостоятельным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани (M30-M36), с определенными критериями диагноза и тяжестью болезни, которые требуют пристального наблюдения, динамической оценки и коррекции терапии. В достижении поставленной цели, безусловно, имеет значение разработанная диссертантом шкала активности ИЛП, базирующаяся на выделении клинических и лабораторных эквивалентов, что определяет выбор схем терапии заболевания.

Практическая значимость работы состоит в проведении тщательного, многопланового обследования больных с Пн, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы обследования больных, что будет способствовать прежде всего ранней диагностике и адекватной терапии при данной патологии. Автором дана сравнительная характеристика Пн, ассоциированная с РЗ, инфекцией и саркоидозом. Подробно проанализированы особенности течения СПн и ЛПн у 139 пациентов РЗ с Пн, отмечена связь между высокой активностью основного заболевания и ЛПн. Данный вид Пн следует рассматривать как возможный признак РЗ, требующий дифференциально-диагностического поиска. На

основании проведенного анализа выделены основные признаки ИЛП, охарактеризованы формы и сформулированы принципы терапии, что имеет большое практическое значение в повседневной работе ревматолога, дерматолога и врачей других специальностей.

На основании полученных результатов даны конкретные рекомендации, позволяющие более успешно применять болезнь-модифицирующие препараты в условиях реальной клинической практики.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Обращает на себя внимание широкая апробация и внедрение в практику результатов проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 117 печатных работ, в том числе 36 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 23 – в зарубежных изданиях, а также подана заявка на изобретение и издание учебно-методического пособия. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и зарубежных научно – практических конференциях, форумах и съездах, посвященных проблемам ревматологии, дерматологии, терапии.

Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования.

Диссертация изложена в традиционном стиле, на 239 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список литературы, включает 271 источник, из них 62 отечественных. Диссертация проиллюстрирована 48 таблицами, 59 рисунками, 4 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, четко поставлены задачи.

В первой главе (обзор литературы) обсуждены и проанализированы современные исследования, посвященные теме диссертации. Обзор представлен в плане основных этапов изучения проблемы панникулитов. Автор систематизирует проведенные исследования, сопоставляя результаты и выявляя противоречия.

Во второй главе диссертации дана клиническая характеристика больных и описание методов исследования. Представлены подробные сведения о разработанном диагностическом алгоритме при Пн. Указаны статистические методы исследования, использованные автором для объективной оценки полученных результатов.

В третьей главе, которая состоит из 6 подразделов, подробно изложены результаты собственного исследования: детальная характеристика клинических проявлений, течения, видов и вариантов Пн; показаны генетические и морфологические аспекты Пн при РЗ. Шестая подглава состоит из 4 параграфов и включает описание группы больных ИЛП, особенностей форм и гендерных различий, анализа разработанной шкалы активности и основных принципов лечения заболевания.

В четвертой главе проводится детальный анализ и трактовка собственных результатов и данных зарубежных исследований, на основании которых автор решает все поставленные задачи.

Выводы гармонично вытекают из поставленной цели, обоснованы и соответствуют содержанию работы и задачам исследования. Практические рекомендации изложены доступно и четко, что важно для осведомленности врачей первичного звена об этих редких заболеваниях. Учитывая, что проблема диагностики панникулитов является мультидисциплинарной, диссертационная работа Егоровой О.Н. будет полезна для широкого круга врачей разных специальностей.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях с публикацией тезисов в международных рецензируемых журналах. Результаты диссертации внедрены в практическую работу ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, МГРЦ городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова г. Москва.

Автореферат диссертации полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

Работа Егоровой О.Н. является уникальной по количеству обследованных больных с Пн и длительному проспективному наблюдению, выполнена добросовестно, на высоком методическом уровне и представляет несомненную ценность для практических ревматологов при решении вопросов диагностики и выбора оптимального подхода к терапии Пн, особенно при ревматических заболеваниях.

Принципиальные замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы отсутствуют.

Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Имеют ли одинаковый патогенез рецидивирующий панникулит Вебера-Крисчена (М35.6 по МКБ X) и панникулиты при других ревматических заболеваниях?
2. Правомочен ли диагноз панникулита без гистологического подтверждения?
3. Очень лаконичен вывод 11. Как можно кратко сформулировать основные принципы лечебной тактики при панникулитах и часто ли назначают колхицин?
4. Возможен ли диагноз: Панникулит с системными проявлениями?

Учитывая актуальность изученной Егоровой О.Н. проблемы панникулитов и явный дефицит информации по этой нозологической форме, заданные вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер.

Заключение

Представленная на отзыв диссертационная работа Егоровой Ольги Николаевны на тему «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по диагностике и лечению панникулитов в ревматологии, базирующейся на принципах персонифицированного подхода и динамического мониторинга, что позволяет снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить прогноз болезни.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9 -14), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.01.10 «Кожные и венерические болезни».

« 16 » мая 2019 г.

Официальный оппонент
Заведующая кафедрой
пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Ярославский
Государственный медицинский
университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Шилкина Н.П.

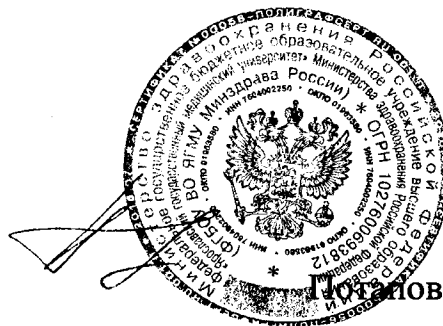
150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5
+7(4852) 30-56-41

Подпись Шилкиной Н.П. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Ярославский
Государственный медицинский
Университет» Минздрава России,

К.М.Н.



Потапов М.П.