

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Потекаева Николая Николаевича 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

Поражение кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) при ревматических заболеваниях (РЗ) нередко имеет первостепенное диагностическое значение, несмотря на то, что кожные проявления болезни очень разнообразны. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения РЗ через призму кожных изменений и поражения гиподермы. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений играют большую роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни. Прежде всего это касается таких РЗ, как системная красная волчанка, системная склеродермия, реактивный артрит, болезнь Бехчета, ревматоидный артрит, дерматомиозит, антифосфолипидный синдром и т.д. Нередко в качестве одного из симптомов РЗ выступают панникулиты, которые могут послужить причиной поздней диагностики основного заболевания.

В современных условиях Пн рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением ПЖК и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

На сегодняшний день отсутствуют исследования по оценке частоты встречаемости Пн в популяции в целом. Диагностика Пн в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в конкретной местности. Пн чаще наблюдается у женщин в любом возрасте, но особенно часто в фертильном периоде — у 3–47% населения.

В настоящее время обсуждается немало теоретических и практических вопросов, связанных с Пн при РЗ. Отсутствует общепринятая дефиниция и классификация Пн, что приводит к противоречиям в оценке частоты отдельных вариантов заболевания, а также затрудняет постановку диагноза Пн и ассоциированных с этой патологией заболеваний.

Недостаточно освещены в литературе многие аспекты, касающиеся природа и течения вариантов Пн, его взаимоотношений с поражением опорно-двигательного аппарата и других органов, принципы лечения и мониторинга пациентов с Пн.

Поражению ПЖК при РЗ посвящены единичные описания случаев. При этом недооценена серьезность воспалительного процесса в жировой клетчатке при РЗ. Недостаточно внимания уделялось раннему выявлению, клинико – инструментальной оценке изменений со стороны гиподермы, ее взаимоотношению с общей активностью РЗ.

Немало противоречий существует до настоящего времени в отношении, яркого представителя лобулярного панникулита, идиопатического лобулярного панникулита (ИЛП). Отсутствует единый диагностический подход к пациентам с ИЛП и другими вариантами Пн при РЗ. С другой стороны, такие пациенты требуют особого терапевтического подхода: адекватного назначения глюкокортикоидных и цитостатических

препаратов, и при неэффективности - генно-инженерной биологической терапии.

Таким образом, избранная автором тема исследования, посвященная особенностям клиники и течения вариантов Пн при РЗ, является своевременной и актуальной.

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

Исследование проведено на большом количестве пациентов с применением современных методов обследования. Статистическая обработка данных выполнена корректно, с использованием адекватных статистических методик. К обследованию пациентов привлекались специалисты ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждений Российской Федерации: ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.

Цель и задачи исследования четко сформулированы и обоснованы, анализ полученных результатов проведен аргументированно и корректно, результаты сопоставлены с данными литературы, представлены в достаточном количестве публикаций, что обуславливает достоверность положений диссертации.

Научная новизна работы подтверждается приоритетным детальным описанием, классификацией, определением частоты и тяжести Пн у больных с саркоидозом, инфекцией и ревматическими заболеваниями, что позволило подтвердить многоликий характер поражений при Пн и определить Пн как системное воспалительное заболевание.

Впервые привлечено большое внимание к вопросам течения и исходов Пн при РЗ. Выполнена оценка влияния частоты рецидивов Пн на развитие активности основного заболевания, влияющих на необратимые изменения систем и органов и поражения 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.

Также большое внимание уделено вопросам диагностики Пн в целом и, в частности, Пн при РЗ, разработанный алгоритм ранней и дифференциальной диагностики, позволил более в 90% случаев классифицировать нозологический вариант Пн.

Автором впервые выполнена оценка специфичности уровней лептина, ФНО- α и генотипирование 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. Проспективное наблюдение позволило продемонстрировать морфологические особенности Пн при РЗ с преимущественной локализацией патологических изменений в септах или дольках ПЖК, с признаками васкулита, что определяет их клинический вариант.

Автор работы впервые показал, что ИЛП является редким самостоятельным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани, с определенными критериями диагноза и тяжестью болезни, которые требуют пристального наблюдения, динамической оценки и коррекции терапии.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Теоретическая значимость характеризуется представленной в работе дефиницией и классификацией Пн, свойственных Пн при РЗ. Автором выделены основные РЗ при которых значительно чаще встречается Пн в клинической практике. Тщательная клиническая оценка пациентов позволила выработать диагностический подход при сочетании Пн с

многими заболеваниями, трактовка которых до настоящего времени разнородна. Проведенное генетическое и морфологическое исследование большой группы больных с Пн при РЗ российской популяции позволяет оценить предрасположенность к клиническим фенотипам Пн и подтвердить приоритетную роль этих факторов в патогенезе заболевания.

Практическая значимость работы подтверждается использованием ее результатов ревматологами при обследовании и лечении пациентов с Пн в медицинских учреждениях: внедрение методов обследования, выявляющие не только поражения ПЖК и суставов, но и других органов. Целенаправленное выявление воспалительных процессов в дерме, гиподерме, легких, почек, характерной иммунологической картиной у больных с Пн позволяет выработать дифференцированную лечебную стратегию с учетом наличия и тяжести основного заболевания, что помогает предотвратить осложнения и улучшить прогноз у больных с Пн.

Автором разработаны алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза на основании клинической оценки видов и вариантов Пн и шкалы активности ИЛП, лечения РЗ с Пн в зависимости от частоты обострения активности основного заболевания, которые доступны для использования врачами в повседневной практики.

Автором представлен и впервые детально охарактеризован ИЛП, обоснованы клинико-лабораторные признаки, показана их взаимосвязь с воспалительными показателями крови. Важное значение для клинической практики имеет сформулированные принципы терапии в зависимости от формы ИЛП.

Для врачей различных специальностей, в первую очередь, дерматологов, терапевтов, пульмонологов, важно знание основных особенностей Пн, особенно при ревматических заболеваниях. Это позволит своевременно направлять пациентов к ревматологу для выявления РЗ и назначения активной противовоспалительной терапии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты работы достаточно и полно освещены в научной печати. По материалам работы опубликовано 117 печатных работ, в том числе 39 статья (из них 23 — оригинальных) в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

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

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материала и методов исследования, собственных результатов, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 62 отечественных и 209 зарубежных источника. Текст диссертации иллюстрирован 48 таблицами, 59 рисунками, 4 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цели и задачи исследования сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Проведен всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

В главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, которое включало основную часть (687 пациентов с Пн с проведенным комплексным анализом) и последовательно показаны этапы научного исследования, заключающиеся в оценке и коррекции кооперативности, состояния и степени контроля заболевания Пн. Подробно и понятно описаны способы статистической обработки полученных данных.

Третья глава посвящена описанию собственных исследований, их результатам и обсуждению. Подробно изложены этапы разработки, апробации, проверки оригинальных тестовых методик. Подробно представлены результаты полинозологичности Пн с преимущественной встречаемостью при саркоидозе, УЭ и РЗ. Данная глава состоит из 6 подразделов. Выполнена детальная характеристика клинических проявлений и течения Пн, показана частота сопутствующей патологии, фоновая терапия заболевания. Даны генетические аспекты Пн при РЗ, которые позволяют прогнозировать клинические фенотипы и симптомы панникулитов. Представлен анализ клинико-лабораторная характеристики больных с Пн при РЗ на момент включения в исследование

Выделены особенности СПн и ЛПн у больных ревматологического профиля, которые подробно представлены в третьем подразделе. Автор демонстрирует, что СПн и ЛПн при РЗ характеризуются разной клинической и лабораторной симптоматикой. Важное значение для ЛПн имеет нозологическая принадлежность к РЗ с высокой активностью заболевания, что определяет формирование клинической картины.

Проспективное исследование позволило провести морфологический анализ СПн и ЛПн при РЗ, что может иметь дифференциально-диагностическое значение.

Диссертант подробно описывает особенности 72 пациентов с Пн при РЗ, ИЛП, подчеркивая особенность клинико-лабораторных параметров. Результаты подтверждают ассоциацию более тяжелого течения ЛПн при дерматомиозите или системной красной волчанке.

В шестом подразделе представлена общая характеристика больных с ИЛП, который состоит из четырех параграфов, отражающие: общую клинико-лабораторную характеристику, особенности форм, гендерную специфичность и разработанную шкалу активности заболевания. В четвертом параграфе проиллюстрированы схемы терапии в зависимости от активности ИЛП

четырьмя клиническими примерами из собственной клинической практике, проведена оценка эффективности предложенных принципов терапии.

Обсуждение результатов исследования написано логично и аргументировано, представляет собой глубокий и всесторонний анализ собственных результатов в сопоставлении с данными литературы. Проанализированы основные положения диссертации, проведено обобщение и осмысление полученных результатов.

Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, вытекают из результатов исследования. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации. Хочется отметить хорошие собственные иллюстрации выполненной работы схемами, данными биопсии и клиническими фотографиями больных с Пн.

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Егоровой Ольги Николаевны «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, посвященной решению крупной научной проблеме диагностики и лечения панникулитов в ревматологии, базирующейся на принципах персонифицированного подхода и динамического мониторинга, что позволяет снизить риск развития серьезных осложнений и улучшить прогноз болезни.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением 12 Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 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».

« 05 » VII 2019 г.

Официальный оппонент

Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр
дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения города Москвы»
профессор, доктор медицинских наук



Н.Н. Потекаев

119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117
Тел: (495) 952-34-22; e-mail: mcdik@zdrav.mos.ru

Подпись Н.Н. Потекаева заверяю



отдела кадров И.А. Левашова