

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО ВолгоГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
М.Е.Степанко**

«18»



## **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «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**

До настоящего времени проблема заболеваний внесуставных мягких тканей уделялось недостаточно внимания. По-прежнему остается нерешенным целый ряд вопросов, касающихся не только этиологии и патогенеза внесуставных поражений, методов их диагностики и лечения, но и таких существенных моментов как систематизация и разработка единой номенклатуры.

Малоизученным представителем болезней мягких тканей является панникулит (Пн) – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Многообразие клинических проявлений приводит к тому, что пациенты могут быть в поле зрения специалистов разного профиля: терапевта, ревматолога, дерматолога, хирурга, онколога и др. Кроме того, полиморфизм гистологических форм, а также отсутствие согласованного универсального подхода к лечению создает серьезные трудности при ведении этих больных. Актуальность проблемы также обусловлена неуклонным ростом аутоиммунных процессов, в т.ч. поражений мягких тканей, приводящих к тяжелым медицинским последствиям - инвалидизации и даже гибели пациентов неблагоприятными формами Пн. Частота Пн в различных регионах мира широко варьирует и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в данной конкретной местности.

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 и др.

Остаются спорными теории патогенеза Пн. Следует отметить, что единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительно-тканых перегородках (септах) или жировых дольках, выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания.

Представляет большой интерес нозологическая принадлежность видов и вариантов Пн при ревматических заболеваниях (РЗ). В доступной литературе недостаточно данных об особенностях течения Пн при РЗ. Важным аспектом в прогнозировании и лечении заболевания является поиск лабораторных показателей для различных вариантов Пн.

Особый научно-практический интерес вызывает идиопатический лобулярный Пн (ИЛП), который в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). Однако, нет четких данных относительно частоты встречаемости ИЛП среди РЗ, недостаточно информации о клинических и лабораторных показателях, тактики терапии при данной патологии.

Таким образом, проблемы своевременного выявления, правильной оценки течения и тяжести Пн, особенно ИЛП, их связь с общей активностью основного заболевания, а также определение подходов к ведению пациентов с различными видами и вариантами Пн имеют важное значение для клинической медицины и определяют актуальность темы данного диссертационного исследования.

### **Научная и практическая значимость результатов**

Научная значимость диссертационной работы Егоровой О.Н. заключается в систематизации представлений о поражениях подкожно-жировой клетчатки в ревматологической практике и позиционирование Пн как важного фактора, определяющего течение и прогноз основной патологии. В работе на основании десятилетнего наблюдения большой когорты больных с различными РЗ и Пн разработан алгоритм ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий более, чем в 90% случаев классифицировать нозологический вариант Пн. В исследовании представлены данные о высокой частоте Пн при воспалительных РЗ, показана ассоциация различных вариантов Пн с активностью основного заболевания и тяжестью органических поражений при системных заболеваниях соединительной ткани. Установлено, что при Пн,

развившихся на фоне других РЗ характерно упорное течение с высокой либо умеренной степенью активности болезни, высокая частота лихорадочной реакции и выраженного суставного синдрома, уплотнения кожи и ПЖК во II стадии, а также развитие поствоспалительного склероза и атрофии ПЖК.

Важное научное значение имеет анализ вариабельности клинических проявлений Пн при РЗ в аспекте взаимосвязи фенотипических и иммуногенотипических особенностей Пн, а именно, исследование уровней лептина, ФНО- $\alpha$  и полиморфизма ряда генов (LEP19A/G) гена LEP, (-174) G/C гена ИЛ-6 и (VNTR) гена ИЛ-1RA. Указанные новые подходы, основанные на исследовании специфичности цитокинового дисбаланса и генотипических особенностей, могут рассматриваться как перспективное дифференциально-диагностическое направление в изучении патогенеза Пн как системного заболевания. Следует подчеркнуть, что впервые в данной работе продемонстрированы морфологические особенности Пн при РЗ, позволяющие выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках ПЖК, с признаками васкулита, что определяет их клинический вариант. Тщательный анализ клинических и лабораторных проявлений ИЛП позволил разработать шкалу активности, определяющий дифференцированный подход к назначению терапии и оценке ее эффективности.

Несомненна практическая значимость работы, результаты которой помогут ревматологами врачам других специальностей в процессе комплексного обследования и лечения пациентов с Пн. Знания о видах и вариантах, свойственных Пн, способствует улучшению диагностики и позволяют установить диагноз болезни на ранней стадии, в случаях с малосимптомным течением панникулитов. При этом определены частота, клинические варианты и прогноз различных нозологических Пн, выделены их клиничко-лабораторные признаки. Изучены клинические особенности РЗ, ассоциированных с Пн, отмечена связь между высокой активностью основного заболевания и ЛПн. Показано, что данный вид Пн следует

рассматривать как вероятный признак системного РЗ, требующий дифференциально-диагностического поиска. Внедрение в клиническую практику разработанного диагностического алгоритма, наряду с определением шкалы активности ИЛП, способствует совершенствованию диагностики и выбору рациональной терапии РЗ, ассоциированного с Пн.

Важное значение для практических врачей имеет разработанная характеристика ИЛП — редкого заболевания, относящегося к системным поражениям соединительной ткани, основанная на анализе особенностей его клинико-морфологических форм.

Главное практическое значение работы — это разработка терапевтической тактики в зависимости от активности форм ИЛП и других РЗ с Пн. Получены уникальные данные об эффективности болезнь-модифицирующей терапии с хорошим профилем безопасности при всех формах Пн, в том числе при инфильтративной форме с рефрактерным течением заболевания. Симптом-модифицирующие препараты способствуют достижению ремиссии или по меньшей мере сокращению длительности и снижению выраженности воспалительного процесса.

Дальнейшее изучение Пн при РЗ в масштабах федеральной программы может существенно улучшить диагностику, повысить эффективность лечения и разработать меры профилактики заболевания. Преимуществом терапии на разных этапах (поликлиника, стационар) будет способствовать совершенствованию организации консультативной и лечебной помощи больным, позволит уменьшить затраты здравоохранения.

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

Достоверность результатов обоснована, прежде всего, большой выборкой пациентов: в исследование было включено 687 больных Пн, в том числе 430 пациентов с СПн и 249 — с ЛПн, из них у 139 пациентов было диагностировано то или иное РЗ, ассоциированное с Пн, включая 67 пациентов с ИЛП. Такое

количество пациентов позволило провести качественный анализ и сделать корректные выводы. Обследование пациентов проводилось с использованием современных методов лабораторного и инструментального исследования. В работе применены адекватные современные методы диагностики Пн, а также поражения суставов, легких и другой патологии. Оценка воспалительной активности РЗ с Пн выполнена с применением валидированных индексов оценки активности и тяжести болезни. Специализированные исследования и консультации проведены с участием ведущих высококвалифицированных специалистов: рентгенологов, дерматологов, генетиков, врачей функциональной диагностики, морфологов в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждениях России: 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

С целью проведения дифференциального диагноза у целого ряда пациентов проводились КТ органов брюшной полости, колоноскопия с биопсией, позитронно-эмиссионная томография, патоморфологические исследование биоптатов кожи с ПЖК, иммуно-гистохимическое исследование биоптатов кожи с ПЖК с обязательной окраской CD138, определение  $\lambda$ -легких цепей иммуно-пероксидазным методом и иммунохимия крови и мочи .

Обработка данных проведена с использованием адекватных методов статистического анализа. Все результаты сопоставлены между группами пациентов с оценкой достоверности различий и корреляций. При сравнении частот между группами пользовались критерием  $\chi^2$  «хи-квадрат» (для таблиц  $2 \times 2$  — в точном решении Фишера). Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный шанс (ОШ) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Применяли методы описательной статистики. Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия и закономерности при значении доверительного интервала  $p < 0,05$ .

Все результаты исследования наглядно проиллюстрированы клиническими примерами из собственной практики, оригинальными фотографиями и рисунками, что подчёркивает личный вклад автора в реализацию работы. Всего в диссертации 59 рисунков и 4 клинических примеров.

Все выводы диссертации научно обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты исследования.

Диссертационная работа хорошо структурирована, все разделы работы логически связаны между собой, соответствуют задачам исследования и усиливают доказательную базу выводов.

Практические рекомендации четко сформулированы, соответствуют потребностям практической медицины и доступны для внедрения в практику.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, представляет всю необходимую информацию, а также основные положения и выводы диссертации.

### **Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Результаты диссертации Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» вносят существенный вклад в развитие ревматологии. В результате систематизации и обобщения полученных результатов автором сформулирован принципиально новый научно-обоснованный подход в ревматологии, рассматривающий Пн, особенно ИЛП, как системное воспалительное заболевание, с вовлечением в патологический процесс не только кожи и подкожной клетчатки, но и висцеральной жировой ткани, а также суставов, сосудов, легких, других внутренних органов.

Продемонстрирована высокая частота выявления Пн в исследуемой когорте: при саркоидозе (27%), инфекционных процессах (26%) и целом ряде

РЗ (20%). Виды и варианты Пн ассоциировались с фоновым заболеванием. При этом преобладающей морфологической формой Пн был СПн (62,6%), тогда как ЛПн подтвержден гистологически в два раза реже — у 36,2% пациентов.

Особый акцент сделан на исследовании пациентов ревматологического профиля. Установлено, что чаще Пн ассоциировался с болезнью Бехчета, системной красной волчанкой, реактивным артритом, дерматомиозитом и ревматоидным артритом. Всесторонне проработана проблема ведения пациентов с Пн при РЗ, включая клиническую характеристику, анализ коморбидной патологии, современных подходов к лечению. Подчеркнуто, что рецидивирующее течение Пн является основным фактором неблагоприятного активного течения основного заболевания, требующего проведения активного терапевтического подхода.

Диссертант впервые представила сравнительный анализ генетических и морфологических особенностей СПн и ЛПн. Исследование генотипов (гормона лептина (LEP A19G), антагониста рецептора ИЛ-1 (VNTR) и ИЛ-6 (–174 G/C)) показало, что экспрессия указанных генов определяет предрасположенность к различным клиническим фенотипам Пн. При этом морфологическая картина Пн зависит от изменений в септах или дольках ПЖК, разнообразного клеточного состава и наличия или отсутствия васкулита, что определяет клинический вариант заболевания.

Автором разработан и внедрен оригинальный алгоритм диагностики Пн, в том числе идиопатического лобулярного панникулита, включающий шкалу оценки активности ИЛП. Алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн основан персонифицированном подходе к ведению пациентов с учетом особенностей клинических проявлений заболевания, лабораторных, инструментальных и морфологических данных, что позволяет своевременно применить активную болезнь-модифицирующую терапию, а следовательно, предотвратить неблагоприятные исходы. Разработанный подход к ранней диагностике Пн на основании клинической и лабораторно-инструментальной



оценки заболевания способствует своевременной верификации клинимо-морфологической формы Пн с возможным прогнозированием неблагоприятного течения, в том числе в тех случаях, когда в дебюте болезни имеет место поражение других органов и систем. Адекватным инструментом для описания степени активности при ИЛП, на наш взгляд, следует считать шкалу активности, которая фактически представляет собой анализ поражения органов, оценку выраженности симптомов и учитывает развитие обострений с вовлечением новых органов в процессе болезни. Полученные автором данные свидетельствуют о возможности использования данной технологии для характеристики течения ИЛП, а также в качестве прогностического маркера болезни.

ИЛП впервые представлен как редкое заболевание из группы системных поражений соединительной ткани. Результаты многолетнего наблюдения за большой группой больных ИЛП позволили выделить основные клинические и лабораторные признаки заболевания: оно более характерно для женщин; пик заболевания приходится на наиболее трудоспособный возраст 45–60 лет; болезнь дебютирует с болезненными уплотнениями на теле различной локализации, за исключением лица, лихорадки. Показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, уровень ФНО- $\alpha$  и лептина) коррелируют с площадью поражения, болезненностью в области узлов и уплотнений по ВАШ, а также выраженностью лихорадки.

Продемонстрированы четыре формы ИЛП, на основании проведенного многофакторного анализа выделены особенности течения заболевания, что позволяло прогнозировать принцип лечебной тактики. Автором показано. Что при ИЛП с лихорадочной реакцией, изъязвлением узла с истечением маслянистой жидкости, повышением показателей СОЭ, СРБ, ФНО- $\alpha$  и лептина необходима терапия глюкокортикоидами (ГК) с цитостатиками, при отсутствии эффекта через 6 мес. возможно рассмотрение вопроса о назначении генно-инженерных биологических препаратов(ГИБП).

Определение системного характера воспаления при Пн имеет важное значение для понимания патогенетических механизмов развития заболевания и выделения разных клинических вариантов Пн, что позволяет наряду с совершенствованием ранней диагностики повысить эффективность лечения Пн, особенно на фоне других РЗ, а также улучшить прогноз у пациентов, страдающих указанными заболеваниями.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертации Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» рекомендовано использовать в работе ревматологических отделений при ведении пациентов с различными вариантами течения Пн, а также в работе отделений терапевтического и дермато-венерологического профиля. Помимо внедрения в клиническую практику, результаты исследования целесообразно использовать в процессе обучения студентов на кафедрах ревматологии, терапии, общей врачебной практики высших учебных заведений медицинского профиля, а также на кафедрах повышения квалификации специалистов здравоохранения.

В настоящее время результаты работы активно используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с Пн. Разработанный автором алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн на основании клинической оценки заболевания и шкалы активности ИЛП внедрен в практическую деятельность профильных клиник. Он способствует оптимизации тактики ведения пациентов в плане повышения точности ранней диагностики различных форм Пн и применения рациональной терапии у данной когорты больных. Методика ранней диагностики панникулитов на основании клинической и

инструментальной оценки используются ревматологами, терапевтами, морфологами, врачами функциональной диагностики. Результаты диссертации внедрены в клиническую практику ГУЗ Ульяновской областной клинической больницы, МГРЦ ГKB №1 им. Н.И. Пирогова г.Москвы, а также в процесс обучения студентов старших курсов, клинических ординаторов и слушателей циклов последипломного образования ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет в разделах «Ревматические заболевания», «Дифференциальная диагностика системных заболеваний соединительной ткани», «Лечение ревматических заболеваний», «Генно-инженерная терапия ревматических заболеваний».

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Результаты работы доложены и обсуждены на ведущих всероссийских и зарубежных конгрессах, научно-практических конференциях, съездах, где они были представлены в виде устных и постерных докладов.

Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 2 от 31 января 2013 г. и протокол № 28 от 13 ноября 2014 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 30 октября 2018 г.

По материалам работы опубликовано 117 печатных работ, в том числе 39 статей (из них 23 — оригинальных) в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно рассматривать как важное научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением 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».

Отзыв составлен заведующей кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, главным внештатным ревматологом Южного Федерального округа, доктором медицинских наук, профессором Бабаевой Аидой Руфатовной и профессором кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России доктором медицинских наук профессором Родиным Алексеем Юрьевичем. Отзыв о диссертационной работе Егоровой О.Н. обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры факультетской терапии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 16 человек, в том числе 2 человека, имеющих ученую степень доктора медицинских наук и 14 человек,

имеющих ученую степень кандидата медицинских наук. Результаты голосования: в голосовании принимали участие 16 человек, из них «за» -16 человек, «против» - 0, «воздержалось» - 0.

Протокол №9 от 20 мая 2019 года.

Заведующая кафедрой факультетской терапии  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,  
профессор, доктор медицинских наук,  
главный внештатный ревматолог  
Южного Федерального округа  
400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов,1  
Тел.+7 (8442) 41-83-12 e-mail:arbabaeva@volgmed.ru

А.Р.Бабаева

Профессор кафедры дерматовенерологии  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
Доктор медицинских наук профессор  
400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов,1  
Тел.+ 7(905)337-61-01, e-mail dermavolgmu@yandex.ru

А.Ю.Родин

Подписи А.Р.Бабаевой и А.Ю.Родина заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
профессор, доктор медицинских наук



А.А.Воробьев