

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

д.м.н., профессор А.М. Лиля

«04» декабря 2018 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» по первичной экспертизе диссертации «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» представлена на соискание степени доктора медицинских наук Егоровой Ольги Николаевны

Диссертация «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» выполнена в лаборатории изучения роли инфекций ревматических заболеваний, отдела коррекции аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Егорова О.Н. работала с 2009 г. по 2018 г. старшим научным сотрудником в лаборатории изучения роли инфекций ревматических заболеваний, отдела коррекции аутоиммунных нарушений при ревматических заболеваниях, затем с 01.01.2019 г. по настоящее время, в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

В 1989г. окончила Первый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, выдан диплом по специальности «лечебное дело».

В 1994г. решением диссертационного совета Института ревматологии РАМН была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Гаммаферон и реаферон в комплексной терапии системной красной волчанки», специальность - ревматология (14.00.39).

Научный консультант: Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» выполнена по специальности – ревматология и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой) в рамках научной темы № 369 «Панникулиты в ревматологии: клиника и диагностика» (регистрационный номер 01201376427, гос. задание 0514-2014-0024, УДК 616.74 – 003.826)

Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НИИР» РАМН протокол №2 от 31 января 2013 г. и

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью соответствуют.

Работа посвящена изучению ревматических заболеваний (РЗ) с различными вариантами панникулитов (Пн), разработки клинко-диагностической программы и принципов комплексной терапии с оценкой прогноза РЗ.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день отсутствуют исследования по оценке частоты встречаемости Пн в популяции в целом. Полиморфизм клинической картины Пн создает определенные трудности как в диагностике, так и в разграничении с другими заболеваниями. Отсутствие четких алгоритмов нередко приводит к несвоевременному распознаванию болезни, что влечет за собой неадекватную тактику лечения больных.

Верификация диагноза Пн является довольно трудной задачей, особенно у пациентов ревматологического профиля, так как до настоящего времени нет четких клинических, морфологических и лабораторных данных для определения этого состояния. Увеличение риска развития РЗ с Пн отмечано рядом зарубежных авторов. В отечественной литературе есть единичное количество работ, которые носят преимущественно описательный характер изучения данной проблемы.

Несмотря на общепризнанную сопряженность поражение кожи при РЗ, истинная клиническая и прогностическая значимость Пн при этих заболеваниях остается недооцененной. Поэтому в настоящее время назрела необходимость изучения РЗ с позиции кожных изменений и поражения подкожной жировой клетчатки (ПЖК). Правильная оценка и интерпретация указанных изменений играют большую роль в дифференциально-

диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни.

До сих пор остаются открытыми вопросы лечения РЗ с Пн в целом и применения отдельных схем терапии для каждого конкретного варианта Пн

Изучение клинико-лабораторных особенностей видов и вариантов Пн на основании многолетнего опыта наблюдения в ревматологической практике актуально для совершенствования ранней диагностики и дифференциального диагноза, что требует междисциплинарного подхода по ведению больных РЗ.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Задачами данного исследования стали: определения структуры и частоты Пн при различных РЗ; изучения влияния полиморфизмов генов (гормона лептина (LEP A19G), антагониста рецептора ИЛ-1 (VNTR) и ИЛ-6 (-174 G/C)) на предрасположенность к клиническим фенотипам Пн; определения морфологических признаков Пн при различных РЗ; представить клиническую и морфологическую характеристику различных форм идиопатического лобулярного Пн (ИЛП), разработать шкалу активности заболевания по совокупности клинико-лабораторных параметров ИЛП; разработать алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн при РЗ на основе комплекса клинических, инструментальных и лабораторных показателей; обоснование основных принципов комплексного лечения ИЛП.

В исследование включено 687 пациентов с Пн, преимущественно женщины (соотношение 1:8,2). Средний возраст начала болезни составил $34,2 \pm 4,18$ лет (27–62 года), средняя длительность заболевания — $17,4 \pm 6,4$ мес.

Для реализации поставленной цели нами был эмпирически разработан алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза Пн, который состоит из 3 этапов. На I этапе проводили рутинное обследование, доступное в большинстве стационаров России. В дальнейшем для подтверждения диагноза применяли специализированные методы обследования в онкологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и т.д. При стандартном клиническом обследовании оценивали поражение кожи по количеству, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность пальпаторной боли. В процессе работы нами были предложены стадии узла и оценка площади поражения методом «ладони».

Клиническое обследование больных РЗ проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России.

В результате применения разработанного нами диагностического алгоритма, а также в соответствии с существующей классификацией Пн диагностирован септальный панникулит (СПн) у 430 больных (62,6%), лобулярный панникулит (ЛПн) — у 249 (36,2%). В 9 случаях подтвердить вариант Пн не представилось возможным, несмотря на проведенное комплексное обследование. У 8 больных данных о Пн не выявлено. В клинической картине Пн выявлены все четыре формы: узловатая (Уф), бляшечная (Бф), инфильтративная (Иф) и мезентериальная (Мф).

Среди причин Пн первое и второе место разделяют саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого и инфекции, последние ассоциировались с узловой эритемой. РЗ как причина Пн в нашей когорте больных занимают третье место (20%). Проведенный статистический анализ позволил выявить ряд факторов риска, наличие которых значимо повышало вероятность развития одного заболевания по сравнению с другими.

У 139 больных Пн верифицированы на фоне РЗ: СПн встречался у 30,9% больных, из них с наибольшей частотой при болезни Бехчета (ББ) (42%), системной красной волчанке (СКВ) (19%) и реактивном артрите (16%). ЛПн диагностирован у 96 (69%) больных: при идиопатическом лобулярном варианте — у 70%, при СКВ — у 11%, при дерматомиозите (ДМ) — у 9% и при ревматоидном артрите (РА) — у 7% пациентов.

При однофакторном корреляционном анализе установлены клинически значимые признаки Пн при РЗ. СПн ассоциировался с Уф, локализацией уплотнений на нижних конечностях, поражением слизистых оболочек полости рта (носа) и суставным синдромом. При ЛПн значимо чаще встречались Бф, Иф и Мф Пн, блюдцеобразная деформация кожи и ПЖК, локализация уплотнений на туловище и ягодичной области, рубцовые изменения, позитивность АНФ-Нер2 и dsДНК. У больных с Пн на фоне РЗ прослежена корреляция уровней СРБ, лептина и ФНО- α с активностью основного заболевания, ассоциированного с ЛПн.

Генетический анализ показал, что генотип GG полиморфизма 19A/G гена LEP у пациентов с УЭ и ИЛП встречался значимо чаще, чем в контрольной группе. Частота A1A1 генотипа полиморфизма VNTR гена ИЛ-1RA была значимо выше среди пациентов с УЭ, чем в контрольной группе. В группе больных с ИЛП дисперсионный анализ показал ассоциацию полиморфизма VNTR гена ИЛ1РА и генотипа A1A1 с интенсивностью пальпаторной боли уплотнения, чем в группе контроля и у носителей генотипа A1A2.

Морфологическая картина Пн зависела от изменений в септах или дольках ПЖК, разнообразного клеточного состава и наличия или отсутствия васкулита.

Типичным представителем ЛПн при РЗ является идиопатический лобулярный Пн (ИЛП), у которого выделены четыре формы (Уф, Бф, Иф, Мф), которые характеризовались разными клинико-лабораторными показателями. При ИЛП концентрация ФНО- α имела прямую корреляцию с СРБ, со II стадией узла и с уровнем лептина и обратную — с количеством узлов. Уровень лептина был повышен в 52,2% случаев и имел прямую корреляцию с ИМТ, площадью поражения, концентрацией СРБ и обратную — с количеством узлов.

В результате многофакторного анализа совокупности признаков установлена структура суммарной шкалы активности ИЛП, что позволило выделить 3 степени активности со специфическими признаками, имеющими наибольшую корреляционную нагрузку. Для I степени активности значимыми

показателями были стадия узла и артрит; для II степени активности — пальпаторная болезненность узла по ВАШ, изъязвление и стадия узла, площадь поражения, распространенность узлов и рубцовые изменения; для III степени активности — пальпаторная болезненность узла по ВАШ, площадь поражения, уровень СОЭ и СРБ, показатель лептина и ФНО-α. При ИЛП терапию следует корректировать с учетом активности и формы заболевания.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Все представленные к защите данные получены лично автором. Результаты являются подлинными и оригинальными. На основании анализа литературных данных, посвященных изучаемой проблеме, автором определены цель и задачи исследования, выбраны оптимальные методы и методики для проведения научной работы. Автором разработаны протоколы исследований, сформированы специальные электронные базы для хранения, накопления и использования данных на 687 больных Пн, выполнена статистическая обработка материала. На клинической базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях с 2007 по 2017 г. автор разработал алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза больных с Пн, критерии и шкалу активности ИЛП. Исследователь лично проводил физикальное обследование пациентов с Пн, анализировал клиничко-лабораторные данные, результаты генотипирования 54 больных и морфологического исследования биоптатов кожи и ПЖК у 104 пациентов с Пн. Полученные результаты самостоятельно обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с литературными данными, на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации, которые внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

Научная новизна исследования.

Впервые в мире на основании десятилетнего наблюдения большой когорты больных с различными РЗ и Пн разработан алгоритм ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий в 99% случаев классифицировать нозологический вариант Пн.

Впервые продемонстрированы данные высокой частоты Пн и их структура при РЗ, ассоциируемые с активностью основного заболевания, проявляющиеся в необратимых изменениях систем и органов и 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 в России 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.

Впервые в России продемонстрированы морфологические особенности Пн при РЗ, позволяющие выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках ПЖК, зависящую от васкулита, что определяет их клинический вариант.

Впервые в мире для крупной когорты больных с ИЛП разработана шкала активности, позволяющая применять дифференцированный подход к назначению терапии и оценке ее эффективности.

Разработана и внедрена научная технология проспективного долговременного мониторинга больных с Пн при РЗ, что позволило создать алгоритм дифференциальной диагностики Пн при РЗ и шкалу активности ИЛП. Предложенную методику мы рассматриваем как инновационный инструмент, играющий главную роль в современной концепции Treat to target (обеспечение преемственности и контроля терапии, поддержание устойчивой ремиссии, снижение неблагоприятных реакций и др.).

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования определены частота, клинические варианты и прогноз различных нозологических Пн, выделены их клиничко-лабораторные признаки. Описаны РЗ с Пн, отмечена связь между высокой активностью основного заболевания и ЛПн. Данный вид Пн следует рассматривать как возможный признак РЗ, что является основанием для включения его в круг дифференциально-диагностического поиска. Внедрение в клиническую практику разработанного диагностического алгоритма, наряду с определением шкалы активности ИЛП, способствует совершенствованию диагностики и выбору рациональной терапии РЗ с Пн.

Дана характеристика редкого заболевания системного поражения соединительной ткани — ИЛП, продемонстрированы особенности его клиничко-морфологических форм. Проанализированы результаты комплексной терапии в зависимости от активности и 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 Иф 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. Преемственность терапии на разных этапах (поликлиника, стационар) улучшит организацию

консультативной и лечебной помощи больным, позволит уменьшить фармако-экономические затраты здравоохранения.

Методология и методы исследования.

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения Пн. Проведена оценка клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, показателей активности и функционального статуса 687 больных Пн, в том числе у 430 пациентов с СПн и 249 – с ЛПн, из них у 139- РЗ с Пн включая 67 пациентов с ИЛП. Проспективное сравнительное наблюдательное исследование больных в реальной клинической практике на базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой проводилось в течение 10 лет. Выполнен тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей активности заболевания, функционального статуса на фоне болезнь-модифицирующей терапии.

Апробация работы.

Результаты работы неоднократно докладывались на различных российских и международных форумах: ежегодной научно-практической конференции НИИР РАМН «Системные ревматические болезни и спондилоартриты» (Москва, 2010), областной научно-практической конференции (Челябинск, 2011), II конгрессе ревматологов России (Ярославль, 2011), VI, VII съездах ревматологов России (Москва, 2016, 2017), II, III евразийских конгрессах ревматологов (Москва, 2014, Минск, 2016), региональной конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний» (Симферополь, 2015), XII, XIII ежегодных научно-практических конференциях врачей Москвы и Московской области с международным участием «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2015, 2016), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы современной ревматологии» (Казань, 2015), ежегодной Научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» (Москва, 2017), XVII Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием (Москва, 2018), на заседании ревматологической секции московского терапевтического общества (Москва, 2014, 2016), V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013), VIII Ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016), XXII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2016), 9-м Весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) (Верона, 2012) (e-Poster), 13-м Весеннем симпозиуме Европейской академии дерматологии и

венерологии (EADV) (Афины, 2016) (e-Poster), европейских конгрессах ревматологов EULAR (Рим, 2015, Лондон, 2016, Мадрид, 2017, Амстердам, 2018) (e-Poster), XVI Средиземноморском конгрессе по ревматологии (Сараево, 2016) (постерная сессия), XX, XXIII, XXIV и XXV конгрессах Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV) (Лиссабон, 2011, Амстердам, 2014, Копенгаген, 2015, Вена, 2016) (e-Poster), VII, IX, X, XI международных форумах дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2014, 2016, 2017, 2018), VIII Международном форуме дерматологов (Москва, 2015), XVI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2016), Всероссийском ежегодном конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2018» (Санкт-Петербург, 2018).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в публикации

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

Внедрение полученных результатов исследования в практику.

Основные научно-практические положения, выдвигаемые в диссертации, нашли научно-практическое применение в лечебной работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. С целью ранней диагностики РЗ осуществляется динамическое наблюдение за больными с Пн, что позволяет оптимизировать лечение данной категории пациентов. Полученные результаты используются в научно-педагогической деятельности при проведении практических занятий и чтении лекций ревматологам, врачам общей практики, ординаторам и аспирантам ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Издано учебно-методическое пособие для ревматологов, врачей общей практики, ординаторов и студентов старших курсов «Панникулиты в практике интерниста» (2019 г.).

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно- практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.10 — кожные и венерические болезни.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». На заседании присутствовало 80 человек, в том числе 26 членов из 40, входящих в состав членов Ученого совета. Результаты голосования: «за» - 26, «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол № 24 от 30 октября 2018 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,

доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова