

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Д.м.н., профессор А.М. Лиля

«12» \_\_\_\_\_ 2018 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
по первичной экспертизе диссертации.

Диссертация «Психиатрические аспекты болезни Бехчета» выполнена в лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.). В период подготовки диссертации соискатель Овчаров Павел Сергеевич обучался в очной академической аспирантуре.

Овчаров Павел Сергеевич в 2013 г. окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2018 г. окончил очную академическую аспирантуру на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.).

С 2016 г. по настоящее время работает врачом-ревматологом в 4 ревматологическом отделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 18.12.2017 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Научные руководители: Лисицына Татьяна Андреевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» и Вельтищев Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом психических расстройств при соматических заболеваниях Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения развития Российской Федерации.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Овчарова Павла Сергеевича «Психиатрические аспекты болезни Бехчета» выполнена по специальностям «ревматология» и «психиатрия» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», тема "Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях" (тема № 354) (государственный регистрационный номер 01.2.01454.644, номер государственного задания 0514-2014-0019, УДК (616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89) и договор о научном сотрудничестве между Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» и Московским научно-исследовательским институтом психиатрии – филиалом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Министерства здравоохранения развития Российской Федерации. Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №1 от 14 января 2016 г.).

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

Работа посвящена изучению психических расстройств (ПР) у пациентов с болезнью Бехчета (ББ), их частоте, спектру, ассоциации с активностью, тяжестью, клинико-лабораторными (особенно неврологическими) проявлениями и генетическими маркерами заболевания. В исследование включено 116 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в период с 2016 по 2018 год с диагнозом ББ. Из них 35 женщин и 81 мужчина, средний возраст начала болезни которых составил  $21,2 \pm 9,83$  лет, средняя длительность заболевания 120 месяцев (от 10 до 504). 51,9% были уроженцами Северного Кавказа, большей частью – этническими дагестанцами (32,1%) и чеченцами (11,3%), 18,9% были русскими. Из 91 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51) антигена, ассоциированного с ББ, 61,5% имели положительный результат. Для большинства больных была характерна поздняя диагностика ББ – на 8-9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form), степень тяжести ББ – согласно классификации Ch. Zouboulis. На момент включения в исследование большинство пациентов с ББ (66,4%) имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания ( $BDCAF=3,86 \pm 2,04$  балла). За весь период болезни в обследуемой группе пациентов с наибольшей частотой встречались такие клинические проявления, как афтозный стоматит

(встречался у 99,1% пациентов), поражение кожи (85,3%), язвы гениталий (77,6%), поражение суставов (72,4%) и глаз (66,4%). Поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечалось у 18,9%. Не было отмечено ни одного случая поражения лёгких. Тест патергии проводился 69 пациентам, и лишь у 24 он был положительным. На момент включения в исследование наиболее частыми клиническими проявлениями ББ были поражение глаз (выявлено у 68,9% пациентов), кожи (64,6%), суставов (54,3%) и афтозный стоматит (50,9%). Поражение ЦНС выявлялось у 34,5% пациентов. Адекватная терапия ББ до госпитализации в НИИР в большинстве случаев не проводилась, длительность постоянной терапии ББ составила около 1 года. 84,5% пациентов с ББ на момент включения в исследование принимали глюкокортикоиды (средняя доза по преднизолону была 8 мг/сут, средняя длительность приема – 5 месяцев, средняя кумулятивная доза составила 3,05 г). Иммуносупрессивные препараты получали 91,4% пациентов, причём 37,1% получали комбинированную терапию двумя и более препаратами одновременно. Генно-инженерные биологические препараты ранее или на момент включения в исследование получали 17,2%.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, которое включало: физикальный осмотр с определением кожно-слизистых проявлений ББ (афты в ротовой полости, язвы на гениталиях, поражение кожи (псевдопустулёз, псевдофолликулит, акнеформные высыпания, узловатая эритема)), оценкой суставного статуса. Активность ББ определяли по индексу BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form). Для оценки степени тяжести ББ использовалась классификация Ch. Zouboulis. Функциональные нарушения и качество жизни оценивались при помощи Станфордской шкалы оценки здоровья (HAQ), а также при помощи Общего европейского опросника для оценки качества жизни EuroQol-5D (EQ-5D). Общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) пациентом проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лабораторное обследование включало проведение общего и биохимического анализов крови и мочи, включая определение концентрации вч-СРБ в сыворотке крови, а также типирование антигенов HLA (human leucocyte antigens) I класса стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток. С целью диагностики неврологических нарушений в рамках ББ все пациенты были осмотрены неврологом, 55 пациентам (47,4%) выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная время-пролетная венография (МРВ). Для диагностики офтальмологической патологии всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование в Московском научно-исследовательском институте глазных болезней имени Н.Н.Гельмгольца. По показаниям проводились: ультразвуковое сканирование артерий и вен (УЗДГ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия.

Диагностика ПР проводилась у всех пациентов с ББ, включенных в исследование, врачом-психиатром и медицинским психологом. На первом этапе комплексной диагностики ПР всем пациентам проводился скрининг с

использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), скринингового опросника для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики, а также шкалы благополучия ВОЗ (WBI-5). Затем проводилась клиничко-психопатологическая диагностика ПР, в соответствии с их классификацией в МКБ-10 и DSM-5 при помощи полуструктурированного интервью. Выраженность усталости определялась по валидизированной шкале FSS (Fatigue Severity Scale), которую заполнили 106 пациентов. Оценка стрессовой напряженности без выделения специфического стрессора проводилась с помощью "Шкалы восприятия стресса" (PSS-10). Проводилась оценка факторов, которые имели место до дебюта заболевания и связи между обострением и психосоциальным стрессом. Фиксировалась выраженность стресса и вектор направленности переживаний, связанных по содержанию с психотравмирующими факторами. Выраженность тревоги и депрессии определяли с помощью Шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A) и шкалы выраженности депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS).

Изучение ПР у больных ББ позволило заключить, что большинство данных пациентов (78,4%) страдают психическими расстройствами преимущественно расстройствами тревожно-депрессивного спектра (РТДС) (77,6%) с преобладанием хронических вариантов депрессии – дистимии (31,0%) и рекуррентного депрессивного расстройства (30,2%), а также когнитивными нарушениями (78,4%). Депрессивные и тревожные расстройства развиваются на фоне или одновременно с ББ (71,1%), реже (28,9%) – предшествуют ББ.

Расстройства тревожно-депрессивного спектра у больных ББ ассоциируются с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (14,4% против 0) и более высоким уровнем вч-СРБ в сыворотке крови (3,95 против 1,5 мг/л). У пациентов с ББ и тревожными расстройствами при сравнении с больными с депрессивными расстройствами и без расстройств тревожно-депрессивного спектра рецидивирующий афтозный стоматит выявлялся в 4,5-7 раз чаще, язвы гениталий – в 2-2,5 раза, а также в 4 раза чаще отмечалась высокая степень тяжести ББ. Психические расстройства у больных ББ не имеют связи с неврологическими проявлениями. В обследованной когорте пациентов вероятность выявления ПР в 3 раза выше, чем неврологических. Когнитивные нарушения (КН) у больных ББ значимо ассоциируются с органическим поражением головного мозга (мелкоочаговым паренхиматозным поражением по данным МРТ), стрессовыми факторами, расстройствами тревожно-депрессивного спектра, высокой активностью заболевания (BDCAF), возрастом пациентов, мужским полом, более высоким уровнем холестерина и низкой приверженностью лечению.

По результатам исследования были построены многофакторные модели, которые продемонстрировали, что клинически значимая усталость у больных ББ связана с выраженностью хронического повседневного стресса, расстройствами тревожно-депрессивного спектра, нарушениями сна,

высокой воспалительной активностью (BDCAF, СОЭ) и такими клиническими проявлениями ББ, как рецидивирующий афтозный стоматит и головная боль. Нарушения сна у пациентов с ББ ассоциируются с депрессивными и тревожными расстройствами, сопровождающимися усталостью и страхом одиночества, выраженностью острого и хронического повседневного стресса, женским полом, поражением ЦНС и более поздним вовлечением глаз, трофическими нарушениями в анамнезе. Ранние детские психические травмы, пережитые в возрасте до 7 лет, и выраженный хронический психосоциальный стресс являются факторами, ассоциирующимися с высоким риском развития расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ББ.

#### **Конкретное участие автора в получении научных результатов.**

В соответствии с целью исследования автором изучена научная литература по теме работы и подготовлены обзоры литературы, которые были опубликованы. Совместно с научным руководителем определены цель, задачи и выбраны методы для проведения исследования. Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, их обследование согласно разработанному плану с последующим занесением полученных данных в индивидуальную карту. Диссертантом проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных. Полученные результаты были сопоставлены с результатами других авторов.

#### **Научная новизна исследования.**

На российской когорте больных болезнью Бехчета на основании комплексного клиничко-психопатологического и клиничко-психологического обследования в соответствии с МКБ-10 охарактеризованы частота и спектр психических расстройств.

Охарактеризованы факторы, ассоциирующиеся с психическими расстройствами при болезни Бехчета, среди которых наиболее значимы ранние детские психологические травмы, хронический стресс и высокая активность болезни Бехчета.

Установлен вклад стрессовых факторов и расстройств тревожно-депрессивного спектра в развитие когнитивных нарушений при болезни Бехчета.

#### **Практическая значимость исследования.**

В результате исследования российской когорты пациентов получены объективные данные о высокой частоте психических расстройств, преимущественно тревожно-депрессивного спектра, и когнитивных нарушений у больных болезнью Бехчета, их связи со стрессовыми факторами, активностью и степенью тяжести основного заболевания, его отдельными клиническими проявлениями, клинически значимой усталостью, нарушениями сна и приверженностью лечению.

В практику здравоохранения по итогам проведенной работы рекомендовано внедрение скрининговых, клиничко-психопатологических и клиничко-психологических методов обследования пациентов, с помощью которых возможно раннее выявление расстройств тревожно-депрессивного спектра и выделение групп высокого риска их развития у больных болезнью Бехчета. Разработаны прогностические формулы, которые позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью определить вероятность развития расстройств тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений у больных болезнью Бехчета.

#### **Внедрение в практику.**

Основные результаты работы, внедрены в практику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского" Министерства здравоохранения развития Российской Федерации. Для выявления и коррекции психических расстройств у больных болезнью Бехчета совместно с медицинскими психологами и психиатрами Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского" Министерства здравоохранения развития Российской Федерации проводится их скрининг и психопатологическая диагностика. С целью ранней диагностики психических расстройств осуществляется динамическое наблюдение за больными болезнью Бехчета.

#### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены: на Научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов – науке» (22 марта 2016г, г. Москва); VII Съезде ревматологов России (25-28 апреля 2017 г., г. Москва); 17-й Международной конференции по болезни Бехчета (г. Матера, Италия, 13-17 сентября 2016 г.); ежегодном Европейском конгрессе ревматологов EULAR (г. Мадрид, 13-15 июня 2017 г (постерный доклад), г. Амстердам, 13-16 июня 2018 г (постерный доклад)); XVII Всемирном конгрессе психиатров WPA (г. Берлин, Германия, 12 октября 2017 г.); 26-м Европейском конгрессе психиатров ЕРА (г. Ницца, Франция, 3-6 марта 2018 г. (постерный доклад)).

#### **Степень достоверности результатов проведенного исследования.**

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованности и достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

### **Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.**

По теме диссертации опубликован 1 литературный обзор, 3 оригинальные статьи, 1 описание случая в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, 6 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России.**

1. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета: обзор литературы / **Овчаров П.С.**, Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Вельтищев Д.Ю., Тардов М.В., Буренчев Д.В., Насонов Е.Л. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2016. – №6 – С.76-86.
2. Неврологические проявления болезни Бехчета. /Задорина Г.Н., Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Солоха О.А., Лисицына Т.А., **Овчаров П.С.**, Алекберова З.С., Яхно Н.Н. // Неврологический журнал, 2017 - Том 22 - № 3 - С.148-156.
3. Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при Болезни Бехчета / **Овчаров П.С.**, Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. // Научно-практическая ревматология – 2018. – №3 – С.321-327.
4. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Абрамкин А.А., **Овчаров П.С.**, Васильев В.И., Алекберова З.С., Краснов В.Н., Насонов Е.Л. // Терапевтический архив – 2018. – Т.90 – №5 – С.30-37.
5. Когнитивные нарушения при болезни Бехчета / **Овчаров П.С.**, Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Буренчев Д.В., Ищенко Д.А., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Алекберова З.С., Насонов Е.Л. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2019. – Т.119 - №2 – С.10-16.

### **Другие публикации**

1. The comparison of mental disorders in Behcet's disease and Rheumatoid arthritis patients. 17<sup>th</sup> International Conference on Behcet's Disease Abstracts / Lisitsyna T., Veltishchev D., **Ovcharov P.**, Abramkin A., Ishchenko D., Seravina O., Kovalevskaya O., Alekberova Z., Nasonov E. // 17<sup>th</sup> International Conference on Behcet's Disease Abstracts. Clinical and Experimental Rheumatology. – Matera, 2016. – P.24.
2. Cognitive disorders in Behçet's disease: some clinical and pathogenesis relations / **Ovcharov P.**, Lisitsyna T., Veltishchev D., Burenchev D.,

- Ishchenko D., Seravina O., Kovalevskaya O., Alekberova Z., Nasonov E. // Ann Rheum Dis – Madrid, 2017. – P.616.
3. The factors associated with anxiety/ depressive disorders in Behçet's disease patients / **Ovcharov P.**, Lisitsyna T., Veltishchev D., Seravina O., Kovalevskaya O., Alekberova Z., Nasonov E. // Ann Rheum Dis – Amsterdam, 2018. – P.77.
  4. Anxiety-depressive spectrum and cognitive disorders rates in inflammatory rheumatic diseases / Veltishchev D., Lisitsyna T., Kovalevskaya O., Seravina O., Abramkin A., **Ovcharov P.** // European Psychiatry. – 2018. – V.48 – P.266.

### 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», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.22 «Ревматология» и 14.01.06 «Психиатрия».

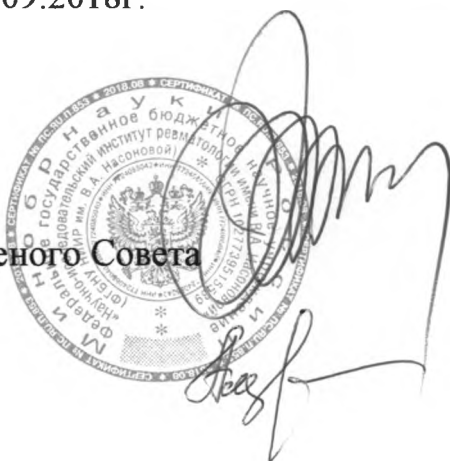
Диссертация Овчарова Павла Сергеевича «Психиатрические аспекты болезни Бехчета» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии и психиатрии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Овчарова Павла Сергеевича «Психиатрические аспекты болезни Бехчета» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.06 – психиатрия.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». На заседании из 40 членов Ученого совета присутствовало 35 человек. Результаты голосования: «за» - 35, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 21 от 18.09.2018г.

Председатель Ученого Совета

Секретарь:



проф. А.М.Лиля

д.м.н. В.Н.Амирджанова