

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Павла Сергеевича Овчарова
представленную на Ученом Совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
для первичной экспертизы на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям «Ревматология» (14.01.22) и «Психиатрия» (14.01.06)

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, с отсутствием определённого диагностического теста, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. ББ относится к орфанным заболеваниям. Имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиям. Диагноз ББ основывается на типичных клинических проявлениях, составляющих основу международных классификационных критериях заболевания. В анализе 20-летней выживаемости по данным Kural-Seyahi (2003г) отмечена высокая статистически значимая смертность среди молодых мужчин по сравнению с женщинами. Основная причина смерти в группе этих пациентов, как было отмечено, это поражение сосудов крупного калибра, особенно аневризмы легочной артерии и неврологические проявления. Последние проявления могут возникнуть через 5-10 лет от дебюта заболевания.

Неврологические проявления ББ включены в последние 2014 г. международные критерии заболевания и детально изучены, в то время как психические расстройства (ПР) часто остаются нераспознанными и не лечеными из-за тенденции фокусироваться на физических аспектах болезни и рассматривать проявления депрессии и тревоги как нормальную реакцию на хроническое заболевание. ПР характерны для 26,5-88,3% пациентов с ББ. Установлено, что при наличии ПР качество жизни, приверженность лечению и трудоспособность больных ББ значительно ниже, чем при их отсутствии. Актуальность данного исследования не вызывает сомнения и обусловлена необходимостью определения частоты и полного структурного описания ПР в российской когорте больных ББ, поиска факторов риска ПР, что позволит оптимизировать терапию, снизить его стоимость и улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Научная новизна данной работы состоит в том, что впервые на большой российской когорте, включающей 116 больных ББ, на основании комплексного клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования в соответствии с МКБ-10 охарактеризованы частота и спектр психических расстройств у больных ББ, показана значимость стрессовых факторов и детских психических травм в провокации их дебюта.

Впервые установлена важная роль стрессовых факторов и расстройств тревожно-депрессивного спектра в развитии когнитивных нарушений у больных ББ.

Впервые с помощью математических моделей охарактеризованы факторы риска психических расстройств у больных ББ.

Практическая значимость работы несомненна. Автор, проведя однофакторный корреляционный анализ, в котором был рассчитан коэффициент корреляции различных психических расстройств с показателями, характеризующими ББ и расстройства тревожно-депрессивного спектра с помощью многофакторного анализа вывел формулы прогноза отдельных расстройств тревожно-депрессивного спектра, когнитивных расстройств, нарушений сна, клинически значимой усталости и показал связь психических расстройств при ББ со стрессовыми факторами, активностью и степенью тяжести основного заболевания, его отдельными клиническими проявлениями.

Диссертация Павла Сергеевича изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 25 отечественных и 102 зарубежных источника, и 6-ти приложений. Диссертация проиллюстрирована 41 таблицей, 19 рисунками и 3 клиническими примерами.

Введение отражает актуальность проблемы. Цель работы сформулирована согласно названию темы диссертации. Задачи соответствуют поставленной цели. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан на 20 страницах и состоит из 7 частей, хорошо описаны литературные сведения о структуре, частоте психических расстройств, их патогенезе. Но нет описания ББ, её классификационных критериев, способа оценки активности и степени тяжести заболевания. Желательно в обзоре отразить различия между МКБ-10 и DSM-V (классификация психических расстройств, пятый пересмотр) или привести в приложении ту часть классификаций, которая касается более часто встречающихся при ББ расстройств тревожно-депрессивного спектра, так как результаты исследования основаны на этих двух классификациях психических расстройств, которые для ревматолога не знакомы. В результатах анализируется связь между неврологическими и психическими нарушениями, что диктует необходимость приведения в обзоре или приложении последних 2014 г. критериев неврологических расстройств при ББ.

В главе «**Материал и методы исследования**» приведена подробная характеристика 116 пациентов с ББ (35 женщин и 81 мужчина), средний возраст которых составил $34,1 \pm 1,75$ и $33,1 \pm 1,07$ года соответственно, удовлетворявших международным критериям ББ (International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)) 2014 г. [1], подписавших информированное согласие на участие в исследовании и находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в 2015-2018 г.г.

Пациенты включались в исследование по мере их поступления в стационар ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой при условии соответствия критериям включения и отсутствии критериев исключения.

В главе дана подробная клинико-лабораторная характеристика групп больных, показано, что все больные имели достаточное количество диагностических признаков для достоверной ББ.

Методы, использованные автором, в том числе и опросники описаны подробно, приведены в приложении и не вызывают дополнительных вопросов.

Результаты собственных исследований состоят из 10 частей. В первых шести частях анализируются психические расстройства у обследованных больных, приводится анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов с наличием

расстройств тревожно-депрессивного спектра и без них. Приведены клинические примеры, демонстрирующие перекрест симптомов психических расстройств и клинических проявлений ББ, требующих вдумчивого дифференцированного подхода ревматолога. Показано, что на фоне адекватного по дозе и длительности приёма психотропных препаратов под тщательным наблюдением психиатра улучшается общее самочувствие пациента и приверженность к терапии. Ряд замечаний, которые касались стиля, оформления таблиц и рисунков, характера описания клинических наблюдений сделаны в устной беседе и не являются существенными. В связи с большим количеством сокращений, касающихся психических расстройств, не используемых в практике ревматолога, рекомендовано в примечаниях к таблицам и рисункам привести расшифровку сокращений. Исследование когнитивных нарушений у пациентов с ББ, выявило наличие их преимущественно лёгкой и умеренной степени, более частую встречаемость у мужчин с органическим поражением головного мозга на фоне высокой активности заболевания и сопутствующих расстройств тревожно-депрессивного спектра. Статистически доказано, что когнитивные нарушения усугубляются с возрастом и являются одной из причин низкой приверженности к лечению, что еще раз доказывает необходимость психолого-психиатрического наблюдения и партнерской модели ведения пациентов с ББ. Для оценки влияния различных факторов на прогноз когнитивных нарушений, клинически значимой усталости, нарушений сна использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ) с последующим построением ROC кривых, отражающих чувствительность и специфичность полученных моделей. Следующие 4 главы результатов исследования посвящены подробному статистическому анализу – многофакторному анализу по прогнозированию расстройств тревожно-депрессивного спектра, большой и малой депрессий, тревожных расстройств и созданию математических формул прогноза. Результаты собственных исследований характеризуют автора не только как хорошего клинициста, но и как грамотного научного работника.

В главе 4 автор обсуждает результаты собственного исследования в сравнении с литературными данными. В целом все разделы написаны хорошим литера-

турным языком. При изучении списка литературы, представленного автором, не все ссылки соответствуют нумерации, что требует проверки автором. Имеется несколько вопросов к диссертанту:

1. В обзоре при описании частоты психических расстройств у пациентов с ББ при упоминании возможного влияния лекарственной терапии, имеется указание на возможную роль азатиоприна в развитии обсессивно-компульсивного расстройства и панических расстройств. Как Вы считаете каков механизм подобного влияния азатиоприна? Имеются ли подобные описания при других нозологических формах? Учитывая единичные описания подобной связи при ББ, более правильно указать об этом в тексте обзора литературы.
2. Отмечена корреляция тревожных расстройств с уровнем лейкоцитов крови. Как Вы считаете, что это демонстрирует – связь тревожных расстройств с активностью ББ или с проводимой терапией ГК?

Выводы требуют доработки и конкретизации.

Вышеуказанные замечания не умаляют значимости представленной работы.

По актуальности, новизне, теоретическому и практическому значению диссертация отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Правительством РФ от 24.09.2013 №842 с изменениями постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям и после незначительной доработки работа может быть представлена к защите по специальностям 14.01.22 (ревматология) и 14.01.06 (психиатрия) без повторной апробации.

Ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии
ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой,
д.м.н, профессор

Подпись доктора медицинских наук, Решетняк Т.М. заверяю.
Учёный секретарь
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
д.м.н.



Решетняк Т.М.

Амирджанова В.Н.