

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента  
доктора медицинских наук, профессора  
Шилкиной Наталии Петровны  
на диссертационную работу Овчарова Павла Сергеевича  
«Психиатрические аспекты болезни Бехчета»,  
представленной к защите на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук на диссертационном совете  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоно-  
вой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)  
по специальностям ревматология - 14.01.22, психиатрия - 14.01.06**

### **Актуальность темы исследования**

Болезнь Бехчета относится к группе системных васкулитов, которая имеет этнические особенности (М35.2. по МКБ-10). В нашей стране классическими стали работы З.С. Алекберовой по диагностике и лечению этой болезни Великого шелкового пути. Болезнь/синдром Бехчета представляет собой редкое системное заболевание неизвестной этиологии, которое имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями, и, характеризуется развитием острых эпизодов системной воспалительной активности с поражением различных органов и систем.

По классификации, принятой на конференции в Чапел-Хилл в 2012 году, болезнь Бехчета входит в группу системных васкулитов без преобладающего типа сосудистого поражения (васкулит с переменным диаметром пораженных сосудов). Процесс затрагивает кожу, слизистые оболочки, суставы, глаза, артерии, вены, центральную нервную систему (нейро-Бехчет») и желудочно-кишечный тракт. В то же время и ранее ревматологи обращали внимание, что это заболевание по течению несколько отличалось от типичных васкулитных синдромов, хотя описывали и, так называемый «васкуло-Бехчет», но чаще всего его признаком являлось поражение венозного русла, преимущественно в виде тромбоза глубоких вен.

В 2014 году предложены международные критерии (ISBD) болезни Бехчета с балльной оценкой признаков. Диагноз устанавливается при сумме баллов более 4.

В патогенезе заболевания дискутируется триггерная роль бактериальных и вирусных инфекций, а также нарушения микробиома ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, которые могут влиять на активность регуляторных Т-лимфоцитов и способствовать пролиферации их аутореактивных клонов.

Полиморфность проявлений, их вариабельность, а также различный ответ на лечение способствовали тому, что в рекомендациях EULAR 2018 года термин «болезнь Бехчета» был заменен на «синдром Бехчета».

Диагностика болезни Бехчета затруднена, так как развитие симптоматики растянуто во времени, и, диагноз ставится поздно.

Больных нередко направляют на консультацию к ревматологам, при этом диагноз при направлении формулируется как «Системное заболевание», «Аутоиммунное заболевание» или «Ревматическое заболевание» неясной этиологии. Больные, как правило, достаточно полно обследованы для исключения инфекционных, гематологических, опухолевых и других процессов, но диагноз остается неясным, так как сохраняется полиорганная симптоматика. Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и отсутствие серологических маркеров - аутоантител и специфических аутореактивных клеток.

Пациенты получают антибиотики в высоких дозах, как правило, без эффекта. В то же время ни инфекционного агента, ни иммунодефицита, ни высоких титров каких-либо антител, характерных для аутоиммунных заболеваний, не выявляется.

Группа подобных состояний, с которыми в последние годы приходится иметь дело ревматологу, получила название аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) и включает большой спектр нозологий. В реальной клинической практике

эти заболевания довольно разнообразны по своим проявлениям, диагностика их затруднена и нередко отсрочена по времени.

AB3 относятся к наследственным состояниям, связанным с мутацией определенного гена. Не исключаются комплексные нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, связанные с избыточным превращением неактивной формы интерлейкина  $1\beta$  в активную форму и сопровождающиеся его бесконтрольной гиперсекрецией, у пациентов с генетической предрасположенностью под действием различных факторов окружающей среды.

В настоящее время уже определено более 25 различных аутовоспалительных заболеваний, и этот список постоянно пополняется. Болезнь Бехчета присутствует в этом перечне как представитель мультифакториальных болезней, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления и ассоциируется с наличием HLA-B51.

Выделение группы AB3 позволяет несколько по-другому трактовать указанную симптоматику, используя новые серологические и генетические маркеры, а также определять подходы к лекарственной терапии, что является сложной задачей из-за мультиорганности поражения.

Для лечения болезни Бехчета используют по показаниям глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты, антикоагулянты, циклоспорин А, колхицин, интерферон-альфа. Апробированы ингибиторы ФНО- $\alpha$ -инфликсимаб и адалимумаб, а выявленное повышение ИЛ17 открывает перспективы использования препарата секукинумаб - моноклональных антител к ИЛ-17.

В 2018 году рабочая группа EULAR с привлечением в качестве экспертов врачей различных специальностей провела обновление имеющихся рекомендаций болезни/синдрома Бехчета. Были представлены 5 принципов и 10 рекомендаций по ведению больных. Даны рекомендации по кожно-слизистым проявлениям, поражениям глаз, изолированному переднему увеиту, острому тромбозу глубоких вен, поражениям артерий, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и суставов. Сделана попытка стандартизировать подходы к

ведению пациентов, хотя до настоящего времени продолжается обсуждение вопросов терминологии: «болезнь Бехчета» или «синдром Бехчета». Подчеркивается, что новые рекомендации особенно актуальны для случаев болезни Бехчета, требующих взаимодействия врачей различных специальностей.

Однако, отсутствуют четкие данные относительно частоты встречаемости болезни Бехчета среди ревматических заболеваний, недостаточно информации о половом диморфизме, диагностической ценности клинических и лабораторных исследований при данной патологии. Хотя имеются сведения о поражении нервной системы, практически отсутствуют работы о психических расстройствах при болезни Бехчета.

В связи с этим представленная работа Овчарова П.С., в которой подробно изучены различные клинические варианты психических нарушений при болезни Бехчета, разработаны методы ранней диагностики и дифференциального диагноза, а также принципы лечебной тактики, несомненно, является важной и актуальной, имеющей непосредственный выход в клиническую практику.

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

Формулировка цели и задач диссертационной работы Овчарова П.С., адекватность, комплексность и последовательность избранных методов, а также достаточное количество обследованных больных определяют достоверность полученных результатов и положений.

Диссертация Овчарова П.С. выполнена в лаборатории системных ревматических заболеваний отдела сосудистой патологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «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)- 8 06:616.89) и договора о научном сотрудничестве между ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Московским научно-исследовательским институтом психиатрии — филиалом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

В исследование Овчарова П.С. включены 116 пациентов с болезнью Бехчета, удовлетворявших международным критериям 2014 года, подписавших информированное согласие на участие в исследовании и находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2015–2018 гг. Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а также осмотрены психиатром и психологом Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России при включении в исследование.

Обращает на себя внимание значительное количество наблюдаемых больных (116 пациентов), проведение их комплексного обследования, что позволило автору сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации. Диссертация выполнена с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки, и проведена в достаточном объеме. Все результаты, положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

Используемые методы обследования больных современны и информативны. Для оценки степени активности и тяжести повреждения органов применялись международные критерии. Активность болезни Бехчета определяли по индексу BDCAF (Behçet's Disease Current Activity Form). Для оценки степени тяжести заболевания 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). Лабораторное обследование, кроме общепринятых анализов, включало определение concentra-

ции высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в сыворотке крови, а также типирование антигенов HLA. С целью диагностики неврологических нарушений все пациенты были осмотрены неврологом. В качестве метода нейровизуализации 55 пациентам (47,4%) выполнена МРТ головного мозга и венография.

Диагностика психических расстройств (ПР) осуществлялась у всех пациентов, 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, скринингового опросника для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики, а также шкалы благополучия Всемирной организации здравоохранения. Затем проводилась клиничко-психопатологическая диагностика ПР с использованием специальных шкал: усталости, стрессовой напряженности, восприятия стресса, тревоги и депрессии. Оценивались факторы, 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 элементами.

Все полученные результаты прошли корректную статистическую обработку с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 8.0. Результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением, а также в виде медианы с интерквартильным размахом. Достоверность различия распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна — Уитни. Анализ связи между непрерывными переменными проводили с помощью коэффициента корреляции Фишера и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Использовали метод многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа).

**Результаты исследования.** Автор дал детальную клиническую характеристику больных с такой редкой патологией, какой является болезнь Бехчета, что, безусловно, вызывает интерес практических врачей, в частности ревматологов. Пациенты различались по этнической принадлежности, среди обследо-

ванных больных преобладали мужчины. Для большинства больных характерна поздняя диагностика заболевания: на 8-9 году болезни.

Было отмечено, что статистически значимых различий по частоте отдельных клинических проявлений болезни Бехчета, кроме поражений желудочно-кишечного тракта, которые достоверно чаще встречались среди больных с расстройствами тревожно-депрессивного спектра (РТДС), не выявлено. Уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группе пациентов с РТДС. Ассоциации РТДС с позитивностью по HLA-B51 антигену выявлено не было.

Психические расстройства (ПР) имели место у значительного числа больных с болезнью Бехчета - 91 (78,4%). Среди ПР преобладали РТДС, которые имели место у 77,6% пациентов. Детально проанализирован состав РТДС с подразделением текущих депрессивных эпизодов по степени тяжести. Использована специальная классификация ПР DSM-V, по которой выявленные РТДС были разделены на большие (умеренный и выраженный депрессивный эпизод) и малые (легкий депрессивный эпизод и дистимия) депрессивные расстройства, а также тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство и расстройства адаптации с тревожно-депрессивной и тревожной симптоматикой).

Обращают на себя внимание неврологические проявления болезни Бехтерева, которые имели место у 40 (34,5%) больных, что было в 2 раза реже, чем психические расстройства. Эти исследования являются оригинальными. Были выявлены два варианта поражения нервной системы: паренхиматозные изменения и тромбоз венозных синусов головного мозга. Данные МРТ показали наличие у 7,5% больных с неврологическими симптомами признаков активного периваскулита — очагов отека мозговой ткани, и у 5,0% — геморагий в паренхиме мозга. У 20% имел место тромбоз синусов головного мозга. Автор также делает вывод, что ПР при болезни Бехтерева не имеют связи с неврологическими проявлениями. В то же время когнитивные нарушения значимо ассоциируются с органическим поражением головного мозга.

## Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Основные положения и результаты диссертации Овчарова П.С. отличаются новизной. Впервые в российской когорте больных болезнью Бехчета в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) были охарактеризованы частота и спектр ПР на основании комплексного клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования.

Были выделены и исследованы факторы, ассоциирующиеся с ПР при болезни Бехчета, среди которых наиболее значимы ранние детские психические травмы и хронический стресс. Впервые установлен вклад стрессовых факторов и РТДС в развитие когнитивных нарушений (КН).

Анализ клинического течения и прогноза позволил продемонстрировать данные об ассоциации ПР с активностью основного заболевания, а также изменениями органов и систем.

Овчаров П.С. четко формулирует положения, выносимые на защиту. Утверждается, что для ПР при болезни Бехчета характерны преимущественно хроническая депрессия и КН. Тревожные и депрессивные расстройства ассоциируются с поражением желудочно-кишечного тракта и более высоким уровнем СРБ. Тревожные расстройства чаще выявляются у пациентов женского пола с рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий и высокой степенью тяжести болезни. КН у больных были связаны с органическим поражением головного мозга (мелкоочаговым паренхиматозным по данным магнитно-резонансной томографии), стрессовыми факторами, РТДС, высокой активностью заболевания, возрастом пациентов, мужским полом, более высоким уровнем холестерина. Хронические РТДС и КН способствуют развитию клинически значимой усталости, нарушений сна, низкой оценки состояния здоровья и недостаточной приверженности лечению больных. Сведения о детских психических травмах (родительской депривации) и хронических стрессовых факторах позволяют прогнозировать развитие РТДС при болезни Бехчета.



## **Практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику**

Практическая значимость работы состоит в проведении тщательного, многопланового обследования больных с болезнью Бехчета, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы обследования, что будет способствовать, прежде всего, ранней диагностике и адекватной терапии при данной патологии. В 2014 г. были разработаны международные рекомендации по классификации, диагностике и терапии неврологических проявлений болезни Бехчета, но, однако ПР в них не были отражены.

В результате исследования российской когорты пациентов Овчаровым П.С. доказана высокая частота ПР преимущественно тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений у больных болезнью Бехчета, подтверждена их связь со стрессовыми факторами, активностью и степенью тяжести основного заболевания, а также с его отдельными клиническими проявлениями: клинически значимой усталостью, нарушениями сна и приверженностью к лечению.

Важным итогом работы являются разработки Овчарова П.С. по внедрению в практику здравоохранения скрининговых, клинко-психопатологических и клинко-психологических методов обследования пациентов, которые позволяют осуществить раннее выявление РТДС, а также выделить группы высокого риска их развития у больных болезнью Бехчета. Автором разработаны прогностические формулы, которые позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью определить вероятность развития РТДС и КН у этих больных.

Овчаров П.С. показал, что болезнь Бехчета является редким самостоятельным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани (M30-M36), с определенными критериями диагноза и тяжестью болезни, которые требуют пристального наблюдения, динамической оценки и коррекции терапии. В достижении поставленной цели, безусловно, имеют значение

разработанные диссертантом прогностические формулы, которые позволяют определить вероятность развития РТДС и когнитивных нарушений у данного контингента больных и определить выбор схем терапии.

Практическая значимость работы состоит в проведении тщательного, многопланового обследования, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы, что способствует, прежде всего, ранней диагностике и адекватной терапии болезни.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Диссертация представлена в работах, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%. Автор дал клинико-генетическую характеристику указанного контингента больных с публикацией полученных данных.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ: 4 оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 обзор литературы и 6 тезисов, 4 из которых в зарубежной печати.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и зарубежных научно – практических конференциях, форумах и съездах, посвященных проблемам ревматологии и психиатрии. Автореферат полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

### **Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования**

Диссертация изложена в традиционном стиле, на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования и обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 127 источников: 25 отечественных и 102 зарубежных источника, и 10 приложений. Диссертация проиллюстрирована 39 таблицами, 19 рисунками и

3 клиническими примерами. Структура не совсем стандартна, так как каждая глава имеет много подразделов.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, четко поставлены задачи.

В первой главе (обзор литературы) обсуждены и проанализированы современные исследования, посвященные теме диссертации. Обзор представлен в плане основных этапов изучения проблемы диагностики и лечения болезни Бехчета. Автор систематизирует проведенные исследования, сопоставляя результаты и выявляя противоречия.

Во второй главе диссертации дана клиническая характеристика больных и описание методов исследования. Представлены сведения о диагностическом алгоритме при болезни Бехчета. Указаны статистические методы исследования, использованные автором для объективной оценки полученных результатов.

В третьей главе, которая состоит из 10 подразделов, изложены результаты собственного исследования с характеристикой клинических проявлений и течения болезни, показаны генетические маркеры, оценены лабораторные показатели и данные МРТ.

В четвертой главе проводится обсуждение результатов исследования, анализ, трактовка собственных результатов и данных других исследований, на основании которых автор решает поставленные задачи.

Выводы логично вытекают из поставленной цели, обоснованы, соответствуют содержанию работы и задачам исследования. Практические рекомендации изложены доступно и четко, что важно для осведомленности врачей первичного звена об этом редком заболевании. Учитывая, что проблема диагностики болезни Бехчета является мультидисциплинарной, диссертационная работа Овчарова П.С. будет полезна для широкого круга врачей разных специальностей.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях с публикацией тезисов в международных рецензируемых журналах. Основные результаты работы, проведенной в

рамках программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» (тема № 354, регистрационный номер 01.2.014.54644, УДК 616.72-002.77+616.5-002.525.2)-06:616.89), 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» Минздрава России.

Для выявления и коррекции ПР вместе с медицинскими психологами и психиатрами Московского научно-исследовательского института психиатрии - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России проводится скрининг и психопатологическая диагностика больных болезнью Бехчета. С целью ранней диагностики психических расстройств осуществляется динамическое наблюдение за этими больными.

Работа Овчарова П.С. выполнена добросовестно, на высоком методическом уровне и имеет значимость для практических ревматологов при решении вопросов диагностики и выбора оптимального подхода к терапии болезни Бехчета. Результаты работы служат показанием для изучения триггерных факторов, прежде всего микробиома ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

Принципиальные замечания по содержанию диссертационной работы отсутствуют.

В то же время следует отметить, что следовало бы расширить указанное в цели исследования положение об «улучшении тактики ведения больных» и дать соответствующие рекомендации. Не совсем стандартно оформлены таблицы. Много сокращений при описании цели, задач, выводов. Процент работ за последние 5 лет в «Указателе литературы» составляет только 20%.

В ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Правомочен ли термин «цереброваскулит» для обозначения изменений, выявленных в головном мозге при проведении МРТ, у больных с болезнью Бехчета?

2. Болезнь Бехчета – это болезнь или синдром?
3. В связи с тенденцией замены эпонимов (наименований заболеваний по имени авторов), какое название болезни Бехчета Вы могли бы предложить?
4. Семейная агрегация рассматривается как аргумент в пользу генетической природы болезни Бехчета. Предложено включать родственников пробанда с рецидивирующим афтозным стоматитом в группу риска по болезни Бехчета (З.С.Алекберова, 2016). Имеются ли подобные предложения в отношении психических расстройств?

Учитывая актуальность изученной Овчаровым П.С. проблемы болезни Бехчета и явный дефицит информации по этой нозологической форме, заданные вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер.

### **Заключение**

Диссертационная работа Овчарова Павла Сергеевича «Психиатрические аспекты болезни Бехчета», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук Лисицыной Татьяны Андреевны и доктора медицинских наук Вельтищева Дмитрия Юрьевича и представленная на соискание ученой степени кандидата 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 14.01.06 — психиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по ранней диагностике и лечению болезни Бехчета, которая определяет мультидисциплинарный подход к проблеме и динамический мониторинг, повышает осведомленность врачей первичного звена об этом редком заболевании, что позволяет улучшить прогноз и снизить риск развития серьезных осложнений.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям

«Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9 -14), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. 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 кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.01.06 «Психиатрия».

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,

профессор, д.м.н. (14.01.22 – ревматология)

Н.П. Шилкина

Подпись Н.П. Шилкиной заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

кандидат медицинских наук



М.П. Потапов

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Телефон: +7 (4852) 30-56-41

e-mail: shilkin39@mail.ru

Web-сайт организации: <http://ysmu.ru/>

« 15 » 01 2020 г.