

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновационной деятельности
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Силин

« 14 »

2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации **Овчарова Павла Сергеевича** на тему «Психиатрические аспекты болезни Бехчета», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – ревматология и 14.01.06 – психиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Болезнь Бехчета – системный васкулит неустановленной этиологии, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов. Болезнь Бехчета характеризуется хроническим течением с периодами обострения и ремиссии. Диагноз болезни Бехчета основывается на типичных клинических проявлениях, составляющих основу международных классификационных критериев заболевания. Основная причина смерти в группе этих пациентов - это разрыв аневризмы легочной артерии, и

цереброваскулярные осложнения. Последние проявления могут возникнуть через 5-10 лет от дебюта заболевания.

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

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки, народного хозяйства и учреждений образования

Диагностика болезни Бехчета затруднена, так как развитие симптоматики растянуто во времени, и, диагноз ставится поздно. Для этих состояний характерно наличие острофазового воспалительного ответа: повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и отсутствие серологических маркеров - аутоантител и специфических аутореактивных клеток.

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.

Новизна исследования, полученных выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в российской когорте больных болезнью Бехчета диссертантом в соответствии с МКБ-10 были охарактеризованы частота и спектр психических расстройств на основании комплексного клинико-психопатологического и клинико-психологического обследования. Автором выделены и исследованы факторы, ассоциирующиеся с психическими расстройствами при болезни Бехчета, среди которых наиболее значимы ранние детские психические травмы и хронический стресс. Впервые установлен вклад стрессовых факторов и расстройств тревожно-депрессивного спектра в развитие когнитивных нарушений.

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

В работе четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Утверждается, что для психических расстройств при болезни Бехчета характерны преимущественно хроническая депрессия и когнитивные нарушения. Тревожные и депрессивные расстройства ассоциируются с поражением желудочно-кишечного тракта и более высоким уровнем С-реактивного белка. Тревожные расстройства чаще выявляются у пациентов женского пола с рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий и высокой степенью тяжести болезни. Когнитивные нарушения у больных были связаны с органическим поражением головного мозга

(мелкоочаговым паренхиматозным по данным магнитно-резонансной томографии), стрессовыми факторами, расстройствами тревожно-депрессивного спектра, высокой активностью заболевания, возрастом пациентов, мужским полом, более высоким уровнем холестерина. Хронические расстройства тревожно-депрессивного спектра и когнитивные нарушения 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 расстройств тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов

Практическая значимость работы не вызывает сомнения и 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 результате исследования российской когорты пациентов доказана высокая частота психических расстройств преимущественно тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений у пациентов с 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 представленные Овчарова П.С. клинические рекомендации по внедрению в практику здравоохранения скрининговых, клинико-психопатологических и клинико-психологических методов обследования пациентов, которые позволяют осуществить раннее выявление расстройств тревожно-депрессивного спектра, 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 расстройств тревожно-депрессивного спектра и когнитивных нарушений у этих больных. В достижении поставленной цели, безусловно, имеют значение разработанные диссертантом прогностические формулы, которые позволяют определить вероятность развития расстройств тревожно-депрессивного спектра 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.

Структура и содержание работы

Текст диссертации изложен на 140 страницах. Диссертационное исследование состоит из введения (с обоснованием актуальности и научной новизны, формулировкой целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту), четырех глав (обзор литературы, изложение используемых материалов и методов, представление собственных результатов, их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 102 зарубежных источников и 25 отечественных. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и 41 таблицей, приводится 3 клинических примера.

В главе «Введение» автором проанализирована актуальность изучения проблемы психических расстройств при болезни Бехчета на современном этапе. Цели исследования и поставленные задачи сформулированы четко и логично. Убедительно представлена научная новизна исследования и определена значимость для практической деятельности.

Первая глава представлена обзором литературных данных, который изложен хорошим литературным языком, легко читается и основан на анализе 127 источников. В обзоре литературы достаточно широко освещено и проанализировано состояние проблемы изучения психических расстройств у

пациентов с болезнью Бехчета в России и за рубежом. Освещены предполагаемые факторы риска развития психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета и их патогенез. Подробно описаны когнитивные нарушения при болезни Бехчета и их вероятные причины. Охарактеризованы неврологические расстройства, встречающиеся при болезни Бехчета, а также обращено внимание на частую для этих пациентов хроническую усталость и её связь с психическими расстройствами. Освещены методы нейровизуализации, используемые для диагностики поражения центральной нервной системы при болезни Бехчета. Тщательный анализ литературных источников позволил автору определить необходимость и значимость проведения диссертационного исследования.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена принципам отбора больных в исследование, критериям включения пациентов, описанию лабораторных, инструментальных, клинико-психопатологических и клинико-психологических методов диагностики. Следует отметить, что материал охарактеризован достаточно подробно и структурно. Несомненной заслугой работы является большой объем клинического материала: в исследование включено 116 пациентов с болезнью Бехчета, из которых 91 пациент с достоверными психическими расстройствами и 25 без них. Указано, что все пациенты проходили полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для верификации диагноза болезни Бехчета. Верификация диагноза болезни Бехчета проводилась на основании международных критериев International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) 2014 г. Особенно ценным является то, что диагностика психических расстройств у пациентов с болезнью Бехчета включала 2 этапа – скрининг с использованием опросников и диагностику по МКБ-10 и DSM-5 психиатром в ходе полу-структурированного интервью, что повышает достоверность полученных результатов. Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики.

В третьей главе «Результаты исследования» в полной мере решены поставленные задачи. Проанализированы психические расстройства у обследованных больных, а также клинико-лабораторные показатели пациентов в

зависимости от наличия расстройств тревожно-депрессивного спектра. Выявлены особенности клинической картины и течения болезни Бехчета в зависимости от наличия различных психических расстройств. Приведены клинические примеры, демонстрирующие перекрест симптомов психических расстройств и клинических проявлений болезни Бехчета, 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. Статистически доказано, что когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Бехчета ассоциируются с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, активностью болезни Бехчета, 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 болезнью Бехчета совместно с психиатрами и медицинскими психологами. 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. Автором проведён подробный статистический анализ по прогнозированию расстройств тревожно-депрессивного спектра, большой и малой депрессий, тревожных расстройств и созданию математических формул прогноза выявления этих нарушений.

Достаточный клинический материал, современные методы обследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования.

В главе «Обсуждение» автор провел глубокий анализ полученных результатов исследования, развернуто сопоставив их с данными отечественной и зарубежной литературы и логично подвел к формулированию выводов и практических рекомендаций. Раздел отличается последовательностью изложения и логичностью формулировок.

Заключение диссертации представлено 6 выводами и 3 практическими рекомендациями, логично следующими из поставленной цели и задач, полностью соответствующими полученным результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений,

выводов и заключений

Цель и задачи исследования сформулированы четко и корректно, методические подходы к их решению и разнообразные методики (клинические, лабораторные, инструментальные, психологические, статистические) адекватны, информативны и современны.

Достоверность и обоснованность положений и выводов диссертационного исследования объясняется, в первую очередь, достаточным объемом клинического материала: всего включено 116 человек, из них 91 пациент с достоверно выявленными психическими расстройствами и 25 больных, их не имеющих. Обследование пациентов выполнялось по единому стандартному протоколу с применением рекомендованных традиционных лабораторных, инструментальных, клинико-психологических и клинико-психопатологических методов диагностики. Для обработки полученных данных использовались современные и надежные статистические методы.

Выводы соответствуют поставленным перед автором задачам, логичны и происходят из полученных результатов работы.

Практические рекомендации основываются на полученных результатах диссертационного исследования, отличаются новизной, и, несомненно, станут полезным руководством в выборе тактики для врачей –ревматологов, психиатров и медицинских психологов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научных работах

Основные результаты исследования в полной мере отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 4 оригинальные статьи и 1 литературный обзор в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а также 6 тезисов в материалах российских и международных конференций, конгрессов и съездов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы представленной диссертационной работы рекомендованы для использования в практическом здравоохранении. В частности, необходимо внедрение скрининга психических расстройств, клинко-патопсихологического и клинко-психологического обследования с использованием ряда опросников для предварительной диагностики психических и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с болезнью Бехчета, а также алгоритм совместного с психиатрами и медицинскими психологами ведения пациентов.

Замечания и вопросы

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. При описании цели, задач, выводов присутствует большое количество сокращений

Требуют уточнения следующие вопросы:

1. Возможно ли употребление термина «цереброваскулит» с целью обозначения изменений, выявленных в головном мозге в результате МРТ при болезни Бехчета?

2. Учитывая предположение о генетической природе болезни Бехчета, имеются ли данные о наличии наследственной предрасположенности в отношении психических расстройств при данном заболевании?
3. Как с вашей точки зрения могла повлиять коморбидная патология на тяжесть психических расстройств у больных болезнью Бехчета?

Учитывая актуальность диссертационной работы, заданные вопросы носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертация Овчарова Павла Сергеевича «Психиатрические аспекты болезни Бехчета», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.22 – ревматология и 14.01.06 — психиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии и психиатрии по ранней диагностике психических расстройств при болезни Бехчета, что позволяет улучшить прогноз и снизить риск развития серьезных осложнений при этом варианте системных васкулитов.

Актуальность, методический подход, научная новизна, объём выполненных исследований и практическая значимость представленной работы полностью соответствуют требованиям п.9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 «о внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.22 – ревматология и 14.01.06 – психиатрия.

Отзыв о диссертационной работе Овчарова П.С. «Психиатрические аспекты болезни Бехчета» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда и кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова Минздрава России от « 25 » января_ 2020 г., протокол № 4.

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии,
экспертизы временной нетрудоспособности
и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Минздрава России,

Академик РАН, д. м. н., профессор

В.И. Мазуров

профессор кафедры психиатрии и наркологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Минздрава России,

д. м. н. ,заслуженный врач РФ

Ю.И. Поляков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.
Тел. +7 (812)303-50-00.
e-mail: rectorat@szgmu.ru

