

**ОТЗЫВ**

**Официального оппонента, доктора медицинских наук,  
профессора, член-корреспондента РАН**

**Арутюнова Григория Павловича на диссертационную работу  
Мячиковой Валентины Юрьевны на тему: «Идиопатический  
рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре  
аутовоспалительных заболеваний», представленную к защите на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальностям: 3.1.20 - кардиология, 3.1.27 - ревматология**

***Актуальность темы***

Идиопатический рецидивирующий перикардит – редкое заболевание перикарда, которое тяжелым бременем ложится на систему здравоохранения, так как является причиной частых госпитализаций и развития констриктивного перикардита, приводящего к ранней инвалидизации пациентов. Отсутствие полноценной информации о заболевании является следствием невозможности создания регламентирующих документов, определяющих оказание специализированной медицинской помощи данным пациентам, разработки алгоритма выбора терапии, оценки факторов риска рецидива заболевания и развития осложнений, ассоциированных с длительным воспалительным процессом в перикарде. Отсутствие информации о распространённости данной патологии определяет сложности в оценке фармако-экономических затрат, необходимых для оказания медицинской помощи.

Подобным образом выглядит на сегодняшний день и ситуация с болезнью Стилла взрослых.

Однако, прежде чем столкнуться с вышеописанными трудностями, необходимо верифицировать диагноз, что является также нерешенной задачей. Проблема дифференциальной диагностики рецидивирующего перикардита/полисерозита осложняется отсутствием каких-либо

патогномоничных симптомов/признаков заболевания и специфических лабораторных маркеров.

Как идиопатический рецидивирующий перикардит, так и болезнь Стилла взрослых до настоящего времени являются заболеваниями-исключениями.

Вышеперечисленные аргументы делают диссертационную работу Мячиковой В.Ю. актуальной, так как в ней обозначены подходы к решению вышеописанных проблем. Диссертационное исследование является основой для последующих научных исследований в данной области и открывают новые горизонты в развитии данного направления.

### ***Научная новизна, теоретическое и практическое значение***

В диссертационном исследовании было наглядно продемонстрировано, что идиопатический рецидивирующий перикардит – орфанное заболевание. Опубликованные результаты данной части исследования позволили внести идиопатический рецидивирующий перикардит перечень орфанных заболеваний РФ.

Впервые в работе проанализированы показатели стандартного анализа крови, уровень циркулирующих провоспалительных биомаркеров и цитокинов у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и полученные данные сопоставлены с подобными изменениями при болезни Стилла взрослых. Продемонстрированы общие черты патогенеза двух заболеваний и подчеркнута необходимость формулирования более специфичных критериев для болезни Стилла взрослых в связи с тем, что они не позволяют отличить данные патологии между собой и с другими заболеваниями из группы аутовоспалительных.

В рамках диссертационного исследования подтвержден терапевтический потенциал колхицина при болезни Стилла взрослых не только для лечения перикардита, но и системных проявлений заболевания.

Установлена эффективность и безопасность терапии новым блокатором интерлейкина-1 препаратом гофликицепт (RPH-104) у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. При этом эффективность

блокады интерлейкина-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите подтвердила важную роль цитокина в патогенезе заболевания, укоренив представление об идиопатическом рецидивирующем перикардите как о «*IL-1 driven*» заболевании.

В работе В.Ю. Мячиковой уделено большое внимание лабораторным методам обследования. Выполнено исследование генов *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. Показана более высокая встречаемость патогенных нуклеотидных замен в генах *MEFV*, *TNFRSF1A* среди пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в сравнении с общей популяцией населения. Автор диссертации акцентирует внимание на том факте, что клинико-лабораторные данные пациентов в исследуемых когортах не отличались между собой, что определяет необходимость рутинного исследования данных генов в связи с тем, что тактика и прогноз могут значительно отличаться.

Проанализирован большой спектр рутинно не используемых в настоящее время белков острой фазы и показана их ценность в качестве более чувствительных параметров лабораторной активности заболевания, нежели традиционный С-реактивный белок. Более того, концентрация интерлейкина-18 в сыворотке крови у пациентов с болезнью Стилла во время обострения может рассматриваться в качестве дополнительного лабораторного маркера болезни Стилла взрослых для проведения дифференциального диагноза между идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации вытекают из продуманного исследования, состоящего из нескольких последовательных этапов, выполненных на базе ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова». Для решения поставленных задач было выполнено четырехэтапное исследование.

Первым этапом проведен ретроспективный анализ медицинской документации 6000 историй болезни пациентов с выявлением количества пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых.

Второй этап состоял из проспективного исследования. На этом этапе было выполнено генетическое исследование и исследование различных лабораторных и инструментальных параметров при развитии рецидива исследуемых заболеваний.

Третьим этапом проведено клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности гофликицепта у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и четвертым этапом выполнен анализ данных по терапии колхицином у пациентов с системной формой болезни Стилла с поражением серозных оболочек.

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок на каждом из этапов диссертационной работы и использованием высокотехнологичных методов обследования больных с орфанными заболеваниями.

Проведена корректная статистическая обработка материала с применением адекватных методов статистического анализа.

Таким образом, диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

### ***Апробация и реализация работы***

Основные результаты диссертации Мячиковой В.Ю. были представлены на широком спектре международных и российских конференциях как ревматологического, так и кардиологического профиля: III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Россия, Москва, 2018), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Россия, Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2020),

Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям (Россия, Москва, 2019), Научно-практической конференции с международным участием "Ревматология: характер системный" Школа ревматологов, (Россия, Москва, 2020), Дни ревматологии в Санкт-Петербурге (Россия, Санкт-Петербург, 2020, 2022), Онлайн-Конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2020», IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной «Всероссийская конференция молодых терапевтов, (Россия, 2021), III Клинико-лабораторном форуме, (Россия, Санкт-Петербург, 2021), Российском кардиологическом конгрессе (Россия, Казань, 2022), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2020 (on-line, постерная сессия, 2020), Европейском конгрессе ревматологов EULAR 2022 (докладчик и постерная сессия), Международном интерактивном воркшопе по редким аутовоспалительным заболеваниям Interactive Scientific Workshop on Rare AIDs (on-line 2020).

Результаты диссертационного исследования включены в отчет о научно-исследовательской работе «НЦМУ Центр персонализированной медицины» в рамках гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

По материалам диссертации опубликовано 11 работ: 4 статьи на русском языке и 1 статья на английском языке в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МН и ВО РФ.

По теме диссертации получено 1 изобретение интеллектуальной собственности «Способ лечения системной формы болезни Стилла взрослых с применением колхицина» №2774778 от 22 июня 2022.

Как результат диссертационного исследования идиопатический рецидивирующий перикардит внесен в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России 23 июня 2021 года. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс отделения ревматологии и отделений

кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедры факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

### *Общая характеристика работы*

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, выполнена в традиционной форме и состоит из 4 глав - обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками и дополнена 13 таблицами, 3 приложениями, 4 описаниями клинических случаев таблиц. В диссертационной работе указано 200 источников, из них 12 отечественных и 188 зарубежных.

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, выделены положения диссертации, выносимые на защиту, научная новизна работы, практическая и теоретическая значимость, апробация и внедрение результатов работы.

**В первой главе**, посвященной обзору литературы, изложен современный взгляд на проблему эпидемиологии, диагностики, терапии, ведения, оценки риска осложнений идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых. Приведена историческая справка об эволюции терапии идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла, представлена современная классификация аутовоспалительных заболеваний. В главе представлены 4 клинических случая, наглядно демонстрирующих трудности дифференциального диагноза в кабинете практикующего врача.

**Вторая глава** отражает использованные в диссертационном исследовании материалы и методы. Описаны и охарактеризованы 4 этапа диссертационного исследования, всесторонне отражены лабораторные и статистические методы, используемые работы. Подробно изложен дизайн клинического исследования с формулированием критериев включения и исключения, первичной и вторичных точек, статистических методов, используемых в исследовании.

**Третья глава «Результаты»** демонстрирует данные, полученные в ходе исследовательской работы. В ходе ретроспективного исследования выявлено 34 пациента с идиопатическим рецидивирующим перикардитом, что составило 5,4% от всех поражений перикарда, несвязанных с развитием постперикардитомного синдрома. Это впервые дало представление о распространенности идиопатического рецидивирующего перикардита и позволило на законодательном уровне внести патологию в ряд орфанных заболеваний. Сопоставление между собой клинико-лабораторных параметров у пациентов с болезнью Стилла взрослых и идиопатическим рецидивирующим перикардитом продемонстрировало схожесть и различия между патологиями. Полученные результаты наглядно продемонстрировали, что существующие критерии болезни Стилла не могут быть применены для проведения дифференциальной диагностики между данными патологиями, а изучение цитокинового профиля у пациентов с изучаемыми патологиями выявили различия между концентрациями интерлейкина-18.

Генетическое тестирование для выявления моногенных аутовоспалительных заболеваний, в клинике которых встречается серозит у пациентов с болезнью Стилла взрослых и идиопатическим рецидивирующим перикардитом, дало первые данные о встречаемости нуклеотидных замен при исследуемых заболеваниях.

Полученные данные в ходе клинического исследования показали высокую эффективность и безопасность гофликицепта у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом, а анализ терапии у

пациентов с болезнью Стилла выявил, что назначение колхицина по показаниям «перикардит» обеспечивает положительные эффекты препарата не только на течение перикардита, но и на системные проявления заболевания.

**Четвертая глава «Обсуждение»** обобщает полученные в ходе научно-исследовательской работы данные. Диссертант анализировал результаты, сравнивая полученные данные с международными, при наличии таковых.

Ряд полученных результатов является уникальным, впервые исследованными и не представленными в мировой литературе, такие как сравнение клинико-лабораторных показателей при болезни Стилла взрослых и идиопатическом рецидивирующем перикардите во время обострения, исследование провоспалительных цитокинов у пациентов с болезнью Стилла взрослых и сравнение их с группой аутовоспалительных по своей природе патологий; цитокиновый профиль у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом; исследование генов *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* в когорте анализируемых пациентов; оценка эффективности и безопасности нового препарата, блокирующего интерлейкин-1 и описание нового терапевтического свойства колхицина у пациентов с болезнью Стилла взрослых.

Выводы вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, содержателен, полностью соответствует основному содержанию диссертации суммируя данные основной рукописи.

Оценивая работу в целом, необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

В ходе изучения диссертационной работы В.Ю. Мячиковой возник ряд вопросов:

1. Каковы причины трансформации острого перикардита в рецидивирующий?



2. В каких случаях следует прибегать к проведению генетического тестирования у больных с перикардитом?

3. Какова роль ревматолога в дифференциальной диагностике перикардита?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мячиковой Валентины Юрьевны на тему: «Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре аутовоспалительных заболеваний» по специальностям 3.1.20 - кардиология, 3.1.27 – ревматология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Моисеевой Ольги Михайловны и доктора медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – клинико-лабораторной и генетической характеристике больных с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых как вариантов полигенных аутовоспалительных заболеваний и обоснование подходов их к патогенетической терапии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор диссертации Мячикова Валентина Юрьевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - кардиология, 3.1.27 – ревматология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой  
пропедевтики внутренних болезней  
педиатрического факультета  
ФГАОУ ВО "Российский  
Национальный Исследовательский  
Медицинский Университет им.  
Н.И. Пирогова" Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации

доктор медицинских наук, профессор,  
член- корреспондент РАН

**Арутюнов Григорий Павлович**

Подпись д.м.н., профессора, член- корреспондент РАН Арутюнова Григория Павловича «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО "Российский Национальный  
Исследовательский Медицинский Университет  
им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования "Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Адрес Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Островитянова д. 1

Телефон: +7 (495) 434-22-66

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

Вебсайт: <https://rsmu.ru/>

Дата 18.04.2023