

## ОТЗЫВ

**Официального оппонента, доктора медицинских наук,  
Салугиной Светланы Олеговны 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 исследования**

В последнее десятилетие в мире и России активно изучаются аутовоспалительные заболевания (АВЗ), которые стали неотъемлемой частью многих разделов внутренней медицины. Известно, что спектр АВЗ представлен разнообразными нозологическими формами, которые встречаются в практике терапевта, ревматолога, кардиолога и других специалистов. Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) как самостоятельная форма АВЗ также присутствует в этом перечне наряду с такими моногенными и полигенными АВЗ как семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ/ФМФ), CAPS, TRAPS, HIDS/МКД, болезнь Стилла у взрослых (БСВ), при которых рецидивирующий перикардит может быть одним из симптомов заболевания. Трудности дифференциальной и окончательной диагностики неизбежно приводят к диагностической задержке, отсрочке в назначении таргетной терапии и развитию серьезных осложнений таких как синдром активации макрофагов (САМ) и амилоидоз. Исследований по изучению распространённости ИРП в России ранее не проводилось. Истинная распространенность и заболеваемость ИРП в США также неизвестна и носит расчетный характер. ИРП и БСВ характеризуются неспецифическими воспалительными проявлениями, поэтому являются заболеваниями - исключениями, что предполагает проведение широкого дифференциального поиска среди онкологических, аутоиммунных,

иных аутовоспалительных и инфекционных заболеваний. Возможности молекулярно-генетического тестирования помогают вовремя распознать моногенное АВЗ, установить точный диагноз и начать необходимую терапию. Кроме того, представляется довольно сложным дифференцировать эти два состояния между собой и установить правильные взаимоотношения между ревматологическим и кардиологическим аспектами заболеваний. Схожесть патогенеза, клинических проявлений, течения этих заболеваний, лабораторных и инструментальных характеристик, ответ на противовоспалительную и антицитокиновую терапию, служат предпосылкой для проведения сравнительного исследования 2-х нозологических форм между собой, а также с основными моногенными АВЗ. В России исследований, изучающих генетический профиль у пациентов с ИРП и БСВ не представлено, а в международной литературе они носят ограниченный и несистематический характер. Следует отметить, что исследования по изучению спектра воспалительных биомаркеров в периферической крови больных ИРП и БСВ как в период обострения, так и во время ремиссии также носят лимитированный характер.

Хотя колхицин является золотым стандартом лечения ИРП и ССЛ, терапевтический потенциал данного препарата у больных в рамках вторичных рецидивирующих перикардитов изучен недостаточно, особенно это касается перикардита в рамках БСВ, что определило одну из задач диссертационного исследования.

Одним из важных аспектов проблемы АВЗ вообще и ИРП, БСВ в частности является разработка и внедрение в клиническую практику основной таргетной терапии, а именно блокаторов ИЛ-1. Опыт применения данной терапии достаточно большой в области мАВЗ, однако менее распространен и изучен при БСВ, а также при ИРП причем как для коротко действующих ИЛ-1 ингибиторов, так и для препаратов с пролонгированным периодом действия. Все изложенное делает работу актуальной и открывает перспективы для дальнейшего изучения.

### **Научная новизна и практическое значение**

Впервые по данным когортного исследования оценена структура перикардитов в кардиологическом отделении, выявлена доля ИРП и БСВ, изучены основные стандартные

показатели гемограммы, маркеры острой фазы воспаления у пациентов с ИРП и БСВ во время обострения заболевания. Проведено сопоставление данных параметров между двумя группами, показано отсутствие различий, что отражает гипотезу об общности патогенеза этих нозологий.

Впервые в РФ выполнено исследование генов основных АВЗ - MEFV, TNFRSF1A, MVK у пациентов ИРП и БСВ, оценена эффективность терапии колхицином, а также эффективность и безопасность терапии ИРП новым отечественным блокатором интерлейкина-1 препаратом гофликицепт (RPH-104).

Данные ретроспективного исследования позволили сформулировать теоретическое обоснование распространенности ИРП на территории РФ и внести эту патологию в группу редких нозологий на законодательном уровне. На основании проведенного ретроспективного исследования ИРП внесен в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России 23 июня 2021 года.

Генетическое обследование позволило вычлнить из группы ИРП и БСВ моногенные АВЗ и применить соответствующую тактику ведения. В процессе работы были исследованы традиционные и новые биомаркеры, выделены специфические маркеры воспаления, на которые можно ориентироваться при проведении дифференциального диагноза, выборе лечебной тактики и определении прогноза в реальной клинической практике. Детальное изучение эффективности и переносимости колхицина и ИЛ-1 ингибитора позволило подтвердить их эффективность, а также роль ИЛ-1 в патогенезе этих заболеваний.

Основные результаты диссертации представлены на многочисленных международных и российских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 11 работ: 4 статьи на русском языке и 1 статья на английском языке в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ. По теме диссертации получено 1 изобретение интеллектуальной собственности (ропатент).

Завершение инициативного клинического исследования CL04018068 позволило подать заявку на регистрацию первого российского блокатора интерлейкина-1 - препарата гофликицепт для лечения ИРП.

Результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс различных медицинских и учебных учреждений г. Санкт-Петербурга.

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

Обоснованность и достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объёмом и репрезентативностью выборки пациентов с ИРП и БСВ, способами статистической обработки материала, тщательностью и глубиной проведённого анализа полученных результатов.

### **Структура и содержание диссертации**

Структура диссертации включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, описание материалов и методов, результатов диссертационного исследования, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации – 155 страниц. Текст диссертации дополнен 13 таблицами и 10 рисунками, 3 приложениями, 4 описаниями клинических случаев. Однако все собственные клинические наблюдения представлены в обзоре литературы в качестве наглядной иллюстрации литературных данных, что не является стандартной практикой. В то же время клинические примеры в результатах исследования отсутствуют, хотя могли быть также приведены. В списке литературы указаны 200 источников, из них 12 отечественных и 188 зарубежных, что свидетельствует о недостатке подобных исследований в России и необходимости выполнения таких работ.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, ее научно-практической ценности и научной новизны, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы ёмко и последовательно освещает проблему, отражает много новой и современной информации, читается с интересом. В

литобзоре представлены сведения о распространенности, особенностях клинико-лабораторной картины, механизмов развития и терапевтических подходах у пациентов с ИРП, БСВ по данным мировой и в меньшей степени отечественной литературы, трудности дифференциальной диагностики. Отражены различные теории патогенеза, в том числе аутовоспалительные механизмы развития ИРП как патологии, относящейся к инфламмасомапатиям. Приведены клинические примеры, демонстрирующие различные критериальные и диагностические подходы к больным с симптомокомплексом БСВ и ИРП. Аналогичные параллели проводятся между ИРП и моногенными АВЗ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, описание включенных пациентов и использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистической обработки данных.

В результатах исследования представлено несколько этапов работы, включающих ретроспективный анализ медицинской документации, который позволил выявить 34 пациента с ИРП, что составило 5,4% от всей группы перикардитов, а также 20 пациентов с БСВ с перикардитом в качестве ведущего симптома. Расчетная распространенность ИРП в российской популяции (менее 1,1 на 100 тысяч человек) подтвердила орфанный характер заболевания и явилась основанием для включения его в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России. Представлены клинико-лабораторные характеристики, оценены специфические маркеры воспаления, проведен сопоставительный анализ двух групп, который показал сходный клинико-лабораторный профиль.

Перспективный этап наблюдения позволил изучить в том числе новых пациентов с обострениями перикардита (ИРП-15, БСВ-15) и оценить у них воспалительные биомаркеры и стандартные клинико-лабораторные параметры, а также выделить ИЛ-18 как потенциальный биомаркер для дифференциальной диагностики БСВ и ИРП, а исследование цитокина ИЛ-1 считать нецелесообразным ввиду его малой информативности у таких пациентов.

Исследование генов MEFV, TNFRSF1A, MVK, ответственных за FMF, TRAPS, HIDS соответственно, у 25 пациентов с ИРП и 30 с БСВ выявило 20% пациентов с мутациями в генах MEFV и TNFRSF1A в обеих группах, однако классификационным критериям этих заболеваний отвечали не все. Интерпретация полученных результатов затронула дискуссионные вопросы обоснованности смены диагноза и выбора тактики ведения таких пациентов, оценки вклада выявленных мутаций в течение ИРП и БСВ. В данном разделе было бы интересно привести соответствующие клинические примеры, особенно касающиеся трактовки диагноза и выбранной терапевтической тактики.

Проведено ретроспективное исследование с оценкой приема колхицина у 20 пациентов с воспалением перикарда в структуре БСВ, которое подтвердило его эффективность у 60% больных и обосновало необходимость его применения как одной из важных терапевтических опций. Было бы интересно сравнить группы БСВ и ИРП между собой, тем более что все 34 пациента с ИРП тоже получали колхицин, который был эффективен аналогично у 58%.

Проведено инициативное клиническое исследование (КИ) по оценке препарата гофликицепт (RPH-104) у пациентов с ИРП с включением 24 пациентов. Дизайн исследования приведен в работе. Исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность нового отечественного препарата RPH-104 в сравнении с плацебо, а также позволило проследить как быстро развивается обострение при его отмене.

Наглядно представлен иллюстративный материал, отражающий основные этапы и результаты исследования.

В главе «Обсуждение» полученные результаты сопоставляются с данными, уже описанными в литературе по каждому разделу диссертации.

Выводы вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы.

В приложениях представлены шкалы (ВАШ) оценки боли, общего состояния здоровья по мнению пациента и врача, которые являются стандартными, общеизвестными и на мой взгляд их можно было бы не

представлять дополнительно в диссертации. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет. В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В реальной практике проводилась ли смена диагноза у пациентов с выявленными генетическими вариантами и соответствии диагностическим критериям, менялась ли тактика лечения и наблюдения?

2. Проводилось ли кому-то с диагнозом БСВ исследование на моноклональную секрецию для исключения Шнитцлер синдрома?

3. Отмечалась ли при динамическом наблюдении у кого-нибудь эволюция ИРП в БСВ?

4. Как Вы относитесь к применению по требованию коротко действующих ИЛ-1 ингибиторов у пациентов с ИРП?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

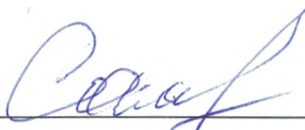
Диссертационная работа Мячиковой Валентины Юрьевны на тему: «Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре аутовоспалительных заболеваний» по специальностям 3.1.20 - кардиология, 3.1.27 – ревматология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Моисеевой Ольги Михайловны и доктора медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработка методов диагностики, подходов к патогенетической терапии у пациентов с ИРП и БСВ как представителей группы АВЗ с использованием стандартных и новых воспалительных маркеров, молекулярно-генетических параметров для улучшения прогноза и качества жизни пациентов.

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:**

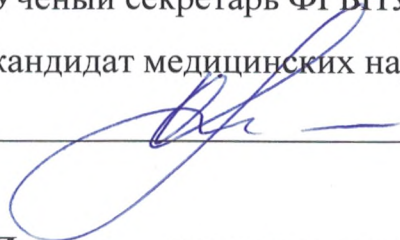
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

  
 \_\_\_\_\_  
 (подпись)

Светлана Олеговна Салугина

Подпись д.м.н. Салугиной С.О. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой"  
 кандидат медицинских наук

  
 \_\_\_\_\_



Никитинская Оксана Анатольевна

**Полное наименование организации официального оппонента:**  
 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
**сокращенное наименование организации оппонента:** (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

Адрес с почтовым индексом (организации): 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А, телефон, электронная почта: тел. +7 (495) 109- 29-10, sokrat/@iramn.ru, адрес официального сайта в сети «Интернет» [www.rheumatolog.su](http://www.rheumatolog.su)

Дата 28.04.2025