



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

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



 Н.В. Бакулина

»  2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Мячиковой Валентины Юрьевны на тему: «Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре аутовоспалительных заболеваний», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.20. Кардиология, 3.1.27. Ревматология

Актуальность темы диссертационной работы

Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых - редкие воспалительные заболевания, которые не имеют патогномоничных симптомов и специфичных биомаркеров. Это затрудняет постановку диагноза, замедляет назначение патогенетической терапии и

повышает риски осложнений. Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых - заболевания-исключения, что предполагает проведение широкого дифференциального поиска среди онкологических, аутоиммунных, иных аутовоспалительных и инфекционных заболеваний. Наиболее трудоемкой задачей считается проведение дифференциального диагноза в кругу аутовоспалительных заболеваний и между исследуемыми патологиями. В связи со схожим патогенезом, который заключается в активации врожденной иммунной системы (аутовоспаление является основой патологического процесса), а также общностью клинических проявлений и течения заболеваний, дифференциальный диагноз между исследуемыми заболеваниями и некоторыми генетическими формами периодических лихорадок, таких как семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли-альфа и дефицит мевалонаткиназы, представляет собой актуальную задачу. Выявление наличия патогенных нуклеотидных замен генов, ответственных за развитие исследуемых заболеваний в когортах пациентов с клинической идиопатического рецидивирующего перикардита и болезнью Стилла взрослых, является важной задачей, которая поможет определить наиболее эффективную терапию для пациента, прогноз и наследственность.

Нерешенной проблемой при идиопатическом рецидивирующем перикардите и болезни Стилла является отсутствие каких-либо специфичных лабораторных показателей как для постановки диагноза, так и для оценки активности заболевания. Известно, что во время обострения заболевания характеризуются повышением уровня нейтрофилов, концентрации белков острой фазы воспаления и показателей повреждения печени – маркеров цитолиза, что не может применяться в качестве дифференциальной диагностики, а лишь подчеркивает общность патогенеза как представителей мультифакторных аутовоспалительных патологий. Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых рассматриваются как орфанные заболевания, однако, точная распространенность и заболеваемость патологий не известна, что осложняет оценку фармако-экономических затрат. Из чего вытекает еще одна важная проблема – отсутствие общепринятых стандартов оказания медицинской помощи. Не отработаны терапевтические опции для резистентных к консервативной терапии форм идиопатического рецидивирующего перикардита и базисной терапии болезни Стилла

взрослых, которая могла быть «окном» между глюкокортикоидами и дорогостоящей генно-инженерной биологической терапией.

Таким образом, диссертационная работа, посвященная различным нерешенным аспектам двух нозологий от эпидемиологии до терапии, с фундаментальной и практической точки зрения является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором показано, что идиопатический рецидивирующий перикардит – редкое заболевание, на долю которого приходится лишь 5% пациентов, госпитализированных в центр с поражением перикарда, отличного от постперикардиотомного синдрома. Автором выявлены схожие отклонения стандартных параметров крови, ряда воспалительных биомаркеров и цитокинов у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, что свидетельствует о патогенетическом сходстве нозологий. В диссертации представлено 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 популяционными данными.

Продемонстрирован эффект терапии колхицином у пациентов с болезнью Стилла взрослых с системной формой заболевания, при которой ведущим клиническим симптомом был рецидивирующий перикардит. Оценена эффективность и безопасность терапии новым блокатором интерлейкина-1 препаратом гофликицепт (RPH-104) у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Данные ретроспективного исследования позволили внести идиопатический рецидивирующий перикардит перечень орфанных заболеваний Российской Федерации.

Выполнено исследование генов моногенных аутовоспалительных заболеваний *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK* в когортах идиопатического

рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых. В 20% случаев выявлены нуклеотидные замены у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и у пациентов с болезнью Стилла взрослых. Часть пациентов с выявленными нуклеотидными заменами была реклассифицирована из групп идиопатический рецидивирующий перикардит/болезнь Стилла взрослых в группу моногенных аутовоспалительных заболеваний. При этом, клинико-лабораторные особенности пациентов с верифицированным моногенным аутовоспалительными заболеваниями не отличались от когортных, что определяет необходимость рутинного исследования данных генов вне зависимости от эффективности противовоспалительной терапии так как это кардинально влияет на длительность терапии и прогноз.

Сывороточный кальпротектин, интерлейкин-6, интерлейкин-18 и антагонист рецептора интерлейкина-1 казались убедительными маркерами активности заболевания. Внедрение рутинного исследования в практику врача кардиолога и ревматолога недорогих и простых в использовании показателей позволит своевременно проводить коррекцию противовоспалительной терапии для сдерживания прогрессирования заболевания. Определение концентрации интерлейкина-18 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве дополнительного лабораторного критерия болезни Стилла взрослых, наряду с гликозилированным ферритином.

В диссертации подтвержден терапевтический потенциал колхицина при болезни Стилла взрослых не только для лечения перикардита, но и системных проявлений заболевания. Целесообразно проведение дальнейших исследований, в том числе в рамках рандомизированных клинических исследований для валидации полученных данных. Эффективность терапии новым блокатором интерлейкина-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите подтвердила важную роль интерлейкина-1 в патогенезе заболевания.

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

Материалы диссертации представлены в докладах на Российских и зарубежных научных конференциях и симпозиумах. По материалам диссертации опубликовано 11 работ: 4 статьи на русском языке с

оригинальными данными диссертации, 1 описание клинического случая, 1 статья на английском языке в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в международных базах цитирования SCOPUS и Web of Science, 5 тезисов. Получен патент на изобретение «Способ лечения системной формы болезни Стилла взрослых с применением колхицина».

Достоверность полученных результатов подтверждена репрезентативностью объема данных, использованием открытых проверяемых источников, применением современных лабораторных и инструментальных методов исследований, современными методами математической статистики. Методология диссертации построена согласно принципу последовательного применения метода научного познания. Задачи и дизайн, используемые методы исследования адекватны и обеспечивают достижение поставленной цели. Сформулированные в диссертации выводы, положения и практические рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненной работы.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация изложена на 155 страницах печатного текста и включает в себя введение, 4 главы - обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждения, а также заключение, выводы диссертации, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и использованной литературы. Текст диссертации дополнен 13 таблицами и 10 рисунками, 3 приложениями, 4 описаниями клинических случаев. В списке литературы указаны 200 источников, из них 12 отечественных и 188 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко изложены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту и сведения об апробации полученных результатов.

В первой главе представлены данные обзора литературы, проведен глубокий и всесторонний анализ достаточного количества современной отечественной и зарубежной литературы по следующим нозологиям: идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых.

В главе освещены теории патогенеза и современные концепции развития заболеваний, истории лекарственного обеспечения и перспективы новой терапии. Широко освещен дифференциальный поиск при данных патологиях, подкрепленный 4 клиническими примерами.

Во второй главе диссертации «материалы и методы» подробно описаны этапы диссертационной работы включая лабораторные и инструментальные методы исследования, статистические инструменты и параметры. Первым этапом проведен ретроспективный анализ медицинской документации 6000 историй болезни пациентов, госпитализированных с выпотом в полость перикарда вследствие различной этиологии, выявлены пациенты с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых (с перикардитом, как одним из симптомов болезни). Второй этап представлен динамическим наблюдением за пациентами с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых из ретроспективного исследования, и выявление новых случаев заболевания с амбулаторного приема.

В третьей главе «Результаты исследования» автором представлены результаты собственных исследований: структура идиопатического рецидивирующего перикардита в многопрофильном стационаре, клинико-лабораторные особенности пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых в период обострения заболевания, результаты генетического исследования генов MEFV, TNFRSF1A, MVK у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, оценка эффективности и безопасности терапии гофликицептом у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и оценка приема колхицина у пациентов с воспалением перикарда в структуре болезни Стилла взрослых .

В четвертой главе «Обсуждение» автором проанализированы полученные результаты и сопоставлены с данными отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы хорошо сформулированы, научно обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам, подчеркивая научную новизну и практическую значимость.

Автореферат оформлен согласно требованиям ГОСТ и полностью отражает основные положения диссертации и ее содержание.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На основании проведенного ретроспективного исследования идиопатический рецидивирующий перикардит внесен в «Перечень редких (орфанных) заболеваний» Минздрава России 23 июня 2021 года. Результаты исследования внедрены в диагностический и лечебный процесс отделения ревматологии и кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе медицинских университетов России.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Вместе с тем, к автору есть ряд вопросов в порядке научной дискуссии в ходе защиты:

1. Возможно ли назначение колхицина пациентам с рецидивирующим перикардитом, генез которого еще не установлен?
2. С чем может быть связан более медленный ответ на терапию колхицином у пациентов с болезнью Стилла взрослых по сравнению с данными исследований у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом (14 дней по сравнению с 72 часами соответственно)?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мячиковой Валентины Юрьевны на тему: «Идиопатический рецидивирующий перикардит и болезнь Стилла взрослых в спектре аутовоспалительных заболеваний», выполненная под руководством доктора медицинских наук Моисеевой Ольги Михайловны и доктора медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для кардиологии и ревматологии – исследование клинических проявлений, спектра маркеров воспаления и идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых, как вариантами полигенных аутовоспалительных заболеваний, и разработка подходов к патогенетической терапии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и

