

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Сокол Евгении Владимировны «КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ IgG4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.22 - ревматология.

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — достаточно редкое системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением IgG4 в сыворотке у большинства больных и выраженной инфильтрацией пораженных тканей IgG4-позитивными (IgG4+) плазматическими клетками. Частота заболевания не известна. Патогенез IgG4-C3 неизвестен, истинная роль IgG4, основного маркера заболевания, в настоящий момент не установлена, специфических аутоантигенов не выявлено. Работ по изучению данной группы заболеваний мало.

IgG4-C3 может поражать любые органы и ткани и склонно к системному, рецидивирующему течению с формированием необратимых поражений вследствие воспаления и фиброзных изменения. Морфологически имеется картина муароподобного фиброза, облитерирующего флебита и лимфоплазмочитарного инфильтрата с высоким содержанием IgG4+ клеток. Учитывая опухолеподобный характер поражений, пациентам с IgG4-C3 нередко ставится ошибочный онкологический диагноз и проводятся тяжелые хирургические вмешательства, в то время как IgG4-C3 хорошо поддается терапии иммуносупрессантами.

«Золотым стандартом» терапии являются глюкокортикоиды (ГК), однако такая терапия сопряжена с большим числом осложнений и рецидивов. В последние годы появились сообщения о высокой эффективности анти-В-клеточной терапии.

Поскольку в русско-язычной литературе практически нет работ по данной проблеме, представленные результаты исследования являются особенно актуальными. Работа была проведена на небольшом (ввиду редкости патологии) материале, проанализированы данные 52 пациента (8 ретроспективно и 44 проспективно) с IgG4-C3, находившихся на

амбулаторном и/или стационарном обследовании/лечении в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических болезней ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период с января 2002 г. по сентябрь 2015 г.

Автором использовались критерии H. Umehara и соавт. (2012): 1) наличие увеличения органа и/или его дисфункция, 2) повышение IgG4 сыворотки > 135 мг/дл, 3) наличие в ткани лимфоплазмочитарной инфильтрации с соотношением IgG4+/IgG+ плазмочитов > 40 %. Считалось, что диагноз IgG4-C3 является достоверным (definite) при наличии критериев 1–3, предполагаемым (probable) при наличии критериев 1 и 3 и вероятным (possible) при наличии критериев 1 и 2. Автор осуществлял сбор анамнеза, анализировал клинико-лабораторные обследования. Всем пациентам проводилась хотя бы одна биопсия пораженного органа с последующим гистологическим и ИГХ исследованием. Все хирургические вмешательства, за исключением инцизионных биопсий слюнных и слезной желез, проводились в специализированных хирургических стационарах. Среднее число биопсий на одного пациента составило 1,25 (от одного до трех). Стоматологическое и офтальмологическое обследование пациентов проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. В число инструментальных исследований входили: компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография для оценки распространенности IgG4-C3 и эффективности проводимой терапии, ультразвуковое исследование орбит, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и слюнных желез.

Патоморфологические и молекулярные исследования включали гистологическое исследование малой слюнной железы, определение В-клеточной клональности по свежемороженой ткани и/или парафиновым блокам определялось методом полимеразной цепной реакции по реаранжировкам генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Сорок восемь из 52 пациентов (92,3 %) получили в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой медикаментозную терапию, которая включала ГК, при угрозе возникновения поражения жизненно важных органов или серьезных осложнений назначалась комбинированная терапия циклофосфаном (ЦФ) и ритуксимабом (РТМ). Ритуксимаб назначался по стандартной схеме, использующейся в ревматологии. Циклофосфамид в индукционной фазе лечения назначался по интенсивной схеме (по 600–1000 мг внутривенно с премедикацией 250–500 мг метилпреднизолона внутривенно — шесть курсов), в дальнейшем ЦФ назначался внутримышечно по 200 мг еженедельно.

Диагноз достоверного (definite) IgG4-C3 был установлен 63,5 % пациентов, предполагаемого (probable) IgG4-C3 —17,3 % пациентов, вероятного (possible) IgG4-C3 —19,2 % пациентов. У 75 % пациентов было поражение двух и более органов. Среднее число пораженных органов составило два на одного пациента (от одного до шести). В общей группе пациентов у 42,3 % встречались отоларингологические жалобы, причем все из них, кроме одного случая псевдотумора полости носа, были у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или сиалоаденитом (встречались у 56,8 % пациентов с IgG4-связанным сиало- и/или дакриоаденитом). У большинства пациентов (72,7 %) назальные жалобы были в дебюте IgG4-C3 и часто предшествовали его развитию за много лет. Бронхиальная астма присутствовала у 5 из 52 пациентов (9,6 %). Во всех случаях астма за несколько лет предшествовала манифестации IgG4-C3. Все пациенты с бронхиальной астмой имели IgG4-связанный сиалоаденит/дакриоаденит. Четверо пациентов (7,7 %) имели злокачественные опухоли: рак молочной железы, астроцитарную глиому головного мозга (grade III), рак желудка и MALT-лимфому слезной железы. Чаще всего осложнения встречались у пациентов с ретроперитонеальным фиброзом (РПФ): у шести из девяти (66,7 %) пациентов на момент диагностики IgG4-C3 имелись признаки гидронефротической трансформации почек, у двух пациентов (22,2 %) — признаки атрофии почки. Необратимые поражения органов как исход IgG4-C3 имелись у 15,4 % пациентов (два случая разрушения костей позвоночника, два случая атрофии почки). Какие-либо отклонения в клиническом анализе крови выявлены у 44,2%. Отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови были слабо или умеренно выражены. Чаще всего находили повышение СОЭ, умеренный лейкоцитоз без палочкоядерного сдвига и анемию. Наиболее частыми иммунологическими отклонениями у пациентов IgG4-C3 были: повышение сывороточного уровня IgG4, IgE, общего IgG и СРБ. Повышенный уровень СРБ чаще встречался у пациентов с лихорадкой и похуданием. Уровень IgG4 сыворотки крови был повышен у большинства пациентов. Наиболее частыми гистологическими находками был фиброз пораженной ткани/органа (94,2% пациентов) и лимфоплазмоцитарный инфильтрат (94,2%) с формированием лимфоидных фолликулов у 71,2 % пациентов. Признаки флебита выявлены в 13,5% случаев, с облитерацией сосуда у 9,6% пациентов. Примесь эозинофилов в инфильтрате отмечена у 34,6% пациентов. Терапия проводилась ГК или комбинацией с ЦФ или РТС и приводила к быстрому (в

первые 2–4 недели) клиническому улучшению. По данным визуализационных методов в большинстве случаев эффект развивался значительно медленнее. Полная ремиссия или существенное клиническое улучшение достигнуто у 35 из 48 пролеченных пациентов (72,9%), из них терапия была полностью отменена у 20,9%. Схема лечения была изменена у 14,6% пациентов (у 75% из них в связи с недостаточной эффективностью стартовой терапии или рецидивом заболевания, у других — в связи с побочными эффектами). У всех пациентов вне зависимости от схемы лечения и степени клинического ответа наблюдалась четкая тенденция к снижению сывороточного уровня IgG4, однако к 12-му месяцу терапии у 27% пациентов он оставался повышенным.

Автором предложен алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3, основанный на международных критериях диагностики IgG4-C3: шаги по обследованию, визуализации пораженного органа, морфологического и иммунологического тестирования, направленный на проведение дифференциального диагноза с другими ревматическими и лимфопролиферативными заболеваниями, что представляет большую практическую значимость.

Набор клинико-лабораторных методик, использованных в диссертации, соответствует поставленным задачам.

Выводы и практические рекомендации сформулированы достаточно четко и логично. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных статей, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, а также два тезиса в материалах международного конгресса ревматологов EULAR-2015 (Италия, Рим).

Таким образом, на основании представленного автореферата можно заключить, что диссертация Сокол Евгении Владимировны «КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ IgG4-C3-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной ревматологии, полностью соответствует требованиям п. 9

«Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Сокол Евгения Владимировна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология, может быть рекомендована для защиты в Специализированный совет Д001.018.01.

Профессор кафедры внутренних болезней  
КГБОУ ДПО «Институт повышения  
квалификации специалистов здравоохранения»  
министерства здравоохранения Хабаровского края,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Оттева Эльвира Николаевна

680009, Россия, Хабаровский край,  
г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9,  
Тел./факс: +7(4212) 72-87-15  
E-mail: [rec@ipksz.khv.ru](mailto:rec@ipksz.khv.ru)

Подпись Оттевой Э.Н. заверяю

Начальник отдела кадров

29.07.2016



  
В.А. Чериков