

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Казанцевой Ирины Александровны
на диссертационную работу Сокол Евгении Владимировны на тему:
«Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в
ревматологии», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология»**

Актуальность темы

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — 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+ плазматическими клетками. Это заболевание иногда называют «имитатором», так как клинические проявления крайне разнообразны, зависят в первую очередь от локализации поражения, метакронны и имитируют другие заболевания. Учитывая опухолеподобный характер поражения органов, дифференциальный диагноз проводят прежде всего с онкологическими заболеваниями. К сожалению, обнаружение повышенного уровня IgG4 в сыворотке и в ткани не является специфическим признаком и может встречаться при других заболеваниях: ревматологических, гематологических и онкологических. Все это, а также редкая встречаемость и низкая осведомленность широкого круга специалистов о существовании данного заболевания, приводит к отсроченной диагностике зачастую уже на стадии необратимых изменений в органах. IgG4-C3 было выделено в отдельную нозологию относительно недавно и в настоящий момент в мире активно идет накопление опыта диагностики и лечения IgG4-C3. Учитывая все вышесказанное, данная диссертационная работа, безусловно, является актуальной и своевременной

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Сокол Е.В. является первой отечественной работой, посвященной исключительно IgG4-C3. В ней обобщены результаты обследования и лечения 52 пациентов с диагнозом IgG4-C3, верифицированным строго по международным, в том числе морфологическим, критериям диагностики IgG4-C3 (Н. Umehara, 2011 г.). В работе приведена подробная клиничко-лабораторная характеристика основных локализаций заболевания, наиболее часто встречающихся в практике ревматолога, выявлены клиничко-лабораторные корреляции. Определена частота В-клеточной клональности у пациентов с IgG4-C3 и представлено первое в России описание MALT-лимфомы, ассоциированной с IgG4-связанным дакриoadенитом. На основании проведенной работы предложен алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3. Впервые в России и в мире автором на достаточно большой группе пациентов продемонстрирована возможность использования в качестве терапии первой линии цитостатиков (циклофосфана) без применения высоких доз глюкокортикоидов.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объемом исследуемого материала (52 пациента), строгим соблюдением международных критериев диагностики IgG4-C3 с применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, включая иммуногистохимическое исследование биоптатов. Это позволило автору подробно охарактеризовать клиничко-лабораторные проявления IgG4-C3 и полноценно сравнить полученные результаты с результатами зарубежных исследований. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведением тщательного клиничского и статистического анализа, для которого были выбраны современные и корректные методы. Полученные результаты логично вытекают из содержания работы, достаточно аргументированы фактическим материалом и статистической обработкой полученных данных.

Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов и полученных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и двух приложений. Работа подробно иллюстрирована 19 таблицами и 26 рисунками, в том числе в двух приложениях, а также 6 клиническими примерами. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Задачи соответствуют поставленной цели.

В обзор литературы представлена номенклатура IgG4-C3, основные принципы диагностики и оценки активности IgG4-C3, освещены современные представления о патогенезе IgG4-C3, описаны основные органы IgG4-связанные поражения и подходы к терапии. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и с интересом читается.

В главе «материалы и методы исследования» описаны критерии включения и невключения пациента в разработку, подробно описаны методы исследования и применявшиеся схемы терапии, описаны использовавшиеся методы статистической обработки данных.

В главе «результаты исследования» дана подробная клиничко-лабораторная характеристика всей исследуемой когорты пациентов и детальная характеристика поражения орбит, слюнных желез и ретроперитонеального фиброза. Автором доказана системность течения IgG4-C3 (поражение 2 и более органов имелось у 75% пациентов) и показано разнообразие форм и вариантов течения. В работе исследована частота поражения ЛОР-органов и аллергических проявлений у пациентов с IgG4-C3, описаны основные иммунологические нарушения. Одним из важных фрагментов работы является изучение частоты признаков В-клеточной клональности у пациентов с IgG4-C3. Возможность сочетания IgG4-C3 и онкологических и лимфопролиферативных заболеваний активно изучается в настоящий момент в мире и полученные результаты противоречивы. В данной работе выявлена высокая частота формирования MALT-ткани в пораженных органах (более чем у 70% пациентов), а практически у трети пациентов выявлена моноклональная секреция в сыворотке и/или признаки В-клеточной клональности

в ткани (по данным ПЦР анализа). Это подтверждает возможную роль IgG4-C3 в развитии лимфопролиферативных заболеваний.

В лечении IgG4-C3 авторы отказались от применения «золотого стандарта» - глюкокортикоидов и предложили схемы с использованием ритуксимаба и циклофосфида в виде монотерапии и комбинированной терапии. Впервые в мире показана эффективность терапии циклофосфамидом в комбинации с небольшими дозами глюкокортикоидов в качестве стартовой терапии, которая была сопоставима по эффективности со стандартной терапией глюкокортикоидами и хорошо переносилась.

Результатом проделанной работы стал предложенный автором алгоритм диагностики IgG4-C3, основанный на международных критериях диагноза (Н. Umehara, 2011 г.).

В главе "Обсуждение" автор рассматривает ряд вопросов, вытекающих из результатов работы, и сопоставляет данные собственных исследований с литературными. Данная глава написана четко и отражает глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

Заключают диссертационное исследование 7 выводов, которые логично вытекают из поставленной цели и задач и полностью соответствуют полученным в работе результатам.

Список литературы обширен и включает 286 зарубежных источников и 9 отечественных.

По существу диссертации возражений и вопросов не возникло. Замечания, которые хотелось бы высказать, касаются малого количества и не всегда высокого качества патоморфологических иллюстраций и перенасыщенности текста сокращениями, что иногда затрудняет восприятие. Сделанные замечания не снижают высокой оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – представлена подробная клинико-лабораторная характеристика

российской ревматологической когорты пациентов с IgG4-C3 и предложен алгоритм его комплексной диагностики, что имеет значение для современной ревматологии. Все основные научные положения и выводы четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. По объему выполненного исследования, его актуальности, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сокол Евгения Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Руководитель патологоанатомического отделения

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Профессор, доктор медицинских наук



И.А. Казанцева

Дата: «15» августа 2016 г.

129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2

Тел.: 8(495)684-44-98, e-mail: 6844325@mail.ru

