

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Винокуровой Людмилы Васильевны на диссертационную работу Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Актуальность темы диссертации

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) является недавно выделенной нозологической единицей, объединившей в себе множество различных фибровоспалительных состояний, ранее считавшихся идиопатическими и являвшихся предметом интереса различных специалистов в области внутренней медицины. Заболевание характеризуется синхронным или метасинхронным возникновением опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах, склонно к системному течению, наличием неспецифических иммунологических отклонений и высокой чувствительностью к терапии иммуносупрессантами, в первую очередь глюкокортикоидами. Изучение данного заболевания началось с аутоиммунного склерозирующего лимфоплазмочитарного панкреатита, связь которого с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке крови и ткани была установлена в 2001 г. В настоящий момент в мире активно идет исследование IgG4-C3 и уже описаны поражения практически всех органов, в том числе в группу IgG4-C3 вошли нозологии исторически лечившиеся ревматологами – болезнь Микулича, опухоль Кютнера, мультифокальный фибросклероз. Истинная частота заболевания не известна, однако, определено оно является достаточно редким. Степень осведомленности широкого круга специалистов, как терапевтов, так и хирургов, остается крайне низкой, с чем связана поздняя диагностика, зачастую уже на стадии необратимых фиброзных изменений в пораженных органах и развитии осложнений, и назначение неоправданно агрессивного и/или неэффективного лечения. Все вышесказанное определяет актуальность данной темы, а наличие вышеназванных особенностей IgG4-C3 определяет актуальность данной темы в современной ревматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций в диссертации

Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Число включенных в исследование пациентов – 52 человека, достаточное для получения корректных результатов. Диагностика IgG4-C3 проводилась строго в соответствии с международными критериями диагностики данного заболевания (универсальные диагностические критерии IgG4-C3 H. Umehara, 2011 г.), применялись современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, включая иммуногистохимическое и молекулярные методы исследования биоптатов, а также современные методы визуализации, включая мультиспиральную КТ и ПЭТ. Это позволило автору подробно охарактеризовать органные поражения в исследуемой группе, выявить ее особенности и полноценно сравнить полученные результаты с

результатами зарубежных исследований. Для статистической обработки данных использованы современные методы.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано три печатных работы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также двое тезисов в материалах международного конгресса ревматологов EULAR — 2015.

Общая характеристика работы

Работа имеет традиционную структуру, изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, в котором обоснована актуальность и научная новизна, практическая значимость, подробно описано личное участие автора, сформулированы цели и задачи исследования и положения выносимые на защиту, 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 18 таблицами, 25 рисунками, 6 клиническими примерами. В приложении приведена сводная таблица с данными по описанным на сегодняшний день в зарубежной литературе когортами пациентов с IgG4-C3 и разработанный автором алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3, основанный на международных критериях диагностики заболевания Н. Umehara 2011 г.

Цель и задачи исследования сформулированы четко. Задачи соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы основан на анализе 295 источников, только 9 из которых отечественные, что еще раз подтверждает недостаточную изученность данной проблемы в России. Автором представлен детальный анализ вопросов, касающихся номенклатуры, диагностики, оценки активности IgG4-C3, подробно представлены современные представления о патогенетических аспектах IgG4-C3 заболевания, а также описаны основные органные поражения, характерные для IgG4-C3. Также автором проанализированы современные подходы к терапии IgG4-C3. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается и отличается полнотой и аналитическим характером.

В главе «материалы и методы исследования» описаны критерии включения и принцип отбора пациентов в исследование, подробно описаны методы исследования, использовавшиеся схемы терапии. Все использовавшиеся методы лабораторной и инструментальной диагностики были современны и весьма многочисленны. Учитывая, что исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, весь объем необходимых исследований и особенности схемы терапии в каждом конкретном случае определялись на усмотрение лечащего врача. Это обстоятельство не только не повлияло негативно на достоверность полученных данных, но предоставляет важную и интересную информацию о возможности применения различных диагностических методик в оценке

состояния пациентов с IgG4-C3 (например УЗИ органов орбит) и различных терапевтических схем в лечении IgG4-C3.

В главе «результаты исследования» в полной мере решены поставленные задачи. В ней описывается весь спектр органных поражений в изучаемой когорте, приводится подробная клиничко-лабораторная характеристика всей исследуемой когорты пациентов и более детальная характеристика отдельных локализаций IgG4-C3 наиболее часто встречающихся в практике ревматолога (IgG4-связанные поражения органов орбит, слонных желез и брюшинного пространства). Автором подтверждена разнородность клинических проявлений IgG4-C3, его склонность к системному течению, а также описан дебют IgG4-C3 с разрушения тел позвонков – локализации IgG4-C3 ранее не описанной в мировой литературе. Яркие клинические примеры хорошо иллюстрируют широкий спектр возможных проявлений и вариантов течения IgG4-C3 от стабильных не прогрессирующих вариантов или доброкачественных медленно прогрессирующих до острых быстро прогрессирующих вариантов, требующих иногда ургентной терапии. В работе подчеркнута частое сочетание сналоидита/дакриоаденита с поражениями полости носа и параназальных синусов, которые встречаются у 56,8% пациентов и у трети из них за много месяцев предшествует развитию классической картины IgG4-C3. Анализируя особенности иммунологических нарушений, автор подчеркивает важный факт взаимосвязи уровня IgG4 сыворотки с числом пораженных органов, а также обращает внимание на высокую частоту повышения IgE и частое обнаружение других аутоиммунных нарушений. Важным результатом данной работы является доказанная высокая частота В-клеточной клональной пролиферации (моноклональная секреция в крови и/или клональность в ткани пораженного органа) у пациентов с IgG4-связанным снало- и дакриоаденитом, которая встречалась у трети обследованных пациентов, то практически втрое чаще, чем по литературным данным. Это предполагает возможность развития лимфопролиферативных заболеваний на фоне длительного течения IgG4-C3 и обуславливает необходимость как можно более ранней диагностики заболевания, назначения корректной терапии и более тщательного наблюдения за пациентами, уже имеющими признаки В-клеточной клональности на момент диагностики IgG4-C3.

Важный раздел работы посвящен собственному опыту лечения IgG4-C3, который отличается от общепринятого в мире, т.е. назначения средних доз глюкокортикоидов. Впервые в мире показана эффективность терапии циклофосфамидом в комбинации с мини-пульс терапией метилпреднизолоном в качестве стартовой терапии. Терапия циклофосфамидом оказалась сопоставима по эффективности со стандартной рекомендованной международным коллективом экспертов терапией глюкокортикоидами в дозе 30-40 мг/сут (в преднизолоновом эквиваленте) и хорошо переносилась, была лишена тяжелых побочных эффектов стандартной терапии. Также впервые в отечественной практике на большой когорте пациентов подтверждена высокая эффективность терапии ритуксимабом пациентов с IgG4-C3.

На основании проведенной работы автором предложен алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3, основанный на международных критериях диагноза Н. Umehara, 2011 г.. В нем подчеркивается ведущая роль патоморфологической диагностики и необходимость определения признаков В-клеточной клональности в пораженной ткани и/или в сыворотке крови, которая позволяет своевременно выявить пациентов,

находящихся в группе риска развития ЛПЗ или, возможно, уже имеющих трансформацию в ЛПЗ. Также автором предлагается использовать «пробное» лечение в качестве диагностического инструмента в сложных диагностических случаях. Следует отметить, что в настоящий момент пробное лечение ГК включено в некоторые критерии диагностики IgG4-связанного аутоиммунного панкреатита 1 типа. Автор предлагает расширить данную практику и на другие локализации IgG4-СЗ, что представляется вполне возможным, однако, требует дальнейших исследований, особенно, учитывая отсутствие стандартизированных подходов к терапии IgG4-СЗ.

Продолжает диссертацию глава "Обсуждение", в которой автор рассматривает ряд вопросов, вытекающих из результатов, и сопоставляет данные собственных исследований с литературными данными. Данная глава написана ярко и четко и отражает глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

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

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций, внедрение в практику

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным объемом исследуемого материала (52 пациента), проведением тщательного клинического и статистического анализа полученных результатов с и логично вытекают из содержания работы, достаточно аргументированы фактическим материалом и статистической обработкой полученных данных с использованием современных методов статистической обработки данных. Данная работа является первой в России работой, посвященной исключительно изучению IgG4-СЗ. Набор пациентов в данное исследование впервые в России проводился строго в соответствии с международными критериями диагностики IgG4-СЗ, что позволило впервые полноценно сравнить полученные результаты с результатами зарубежных исследователей. Кроме того, автором впервые в мире был использован циклорфосфамид для стартовой терапии IgG4-СЗ, показана безопасность и эффективность данной схемы. В ходе работы были описаны локализации IgG4-СЗ ранее не описанные в медицинской литературе (с разрушением тел позвонков)

Предложенный алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ используется в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, разработанные схемы терапии применяются для лечения пациентов с верифицированным заболеванием. Предложенный алгоритм диагностики IgG4-СЗ, безусловно, найдет применение в других лечебных учреждениях, не только ревматологического профиля, и будет способствовать улучшению диагностики IgG4-СЗ на более ранних потенциально обратимых стадиях.

Разработанные схемы терапии являются перспективной альтернативой классическим схемам с применением ГК, хотя, безусловно, требуются дальнейшие исследования, посвященные лечению данного редкого заболевания.

В процессе чтения диссертации возникли следующие вопросы:
1. С чем Вы связываете редкую встречаемость аутоиммунного панкреатита в вашей когорте пациентов.

2. Как по вашему мнению хронический риносинусит все-таки является специфическим проявлением IgG4 – СЗ или сочетанной патологией.

Принципиальных замечаний по работе нет. Вопросы, возникшие в ходе прочтения диссертации, носят дискуссионный характер.

Заключение

Таким образом, диссертация Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания в ревматологии», выполненная под руководством д.м.н. Васильева В.И., является законченным научным исследованием. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому подходу, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отделения
патологии поджелудочной железы и
желчных путей ГБУЗ Московского клинического
научно-практического центра Департамента
здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук



Винокурова Л.В.

« 28 ___ » июня 2016 г.

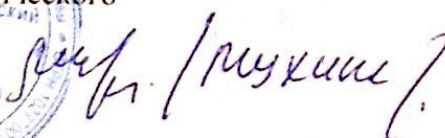
ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента
здравоохранения г. Москвы.

111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

Тел.: 8(495)3040060

E-mail: vinokurova52@mail.ru

Подпись д.м.н Винокуровой Л.В. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ Московского клинического
Научно-практического центра ДЗМ, к.б.н

Мухина А.П.